

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

NUVYOR 5 mg Cápsula
NUVYOR 10 mg Cápsula
NUVYOR 15 mg Cápsula
NUVYOR 25 mg Cápsula

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nuvyor cápsulas 5 mg

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5 mg
Excipientes c.s. : Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro negro, Colorante FD&C Azul N°1, Colorante FD&C Amarillo N°5, Agua purificada.

Nuvyor cápsulas 10 mg

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10 mg
Excipientes c.s. : Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Colorante FD&C amarillo N° 5, Colorante FD&C Rojo N°40, Colorante FD&C Azul N°1, Colorante FD&C Amarillo N°6, Agua purificada.

Nuvyor cápsulas 15 mg

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15 mg
Excipientes c.s. : Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro negro, Colorante FD&C rojo N° 40, Colorante FD&C azul N°1, Colorante FD&C Amarillo N°5, Agua purificada.

Nuvyor cápsulas 25 mg

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25 mg
Excipientes c.s. : Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Agua purificada.

3. FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NUVYOR

CÁPSULAS 10 mg

Reg. ISP N° F-25954/21

Mieloma múltiple

Nuvyor en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM).

Nuvyor está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes adultos con MM después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

Síndromes Mielodisplásicos

Nuvyor está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

Linfoma de célula del manto

Nuvyor está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LMC) cuya enfermedad ha recaído o progresado después de dos terapias previas, una de las cuales incluía el bortezomib.

Limitaciones de uso: Nuvyor no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con LLC por fuera de los ensayos clínicos controlados.

4.2 Dosis y forma de administración

Dosis recomendada para mieloma múltiple

Terapia Combinada de Lenalidomida

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. Para los pacientes mayores de 75 años, la dosis inicial de dexametasona puede reducirse. El tratamiento debe continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que la toxicidad sea inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para la auto-HSCT, el tratamiento debe continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que la toxicidad sea inaceptable. Para los pacientes que son auto-HSCT-elegibles, la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los 4 ciclos de una terapia que contenga Lenalidomida.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Se recomiendan las pautas de modificación de dosis, como se resume en la Tabla 1 a continuación, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere que está relacionada con lenalidomida.

Tabla 1: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuento de plaquetas

Trombocitopenia en MM

Cuando las Plaquetas

Curso recomendado

Días 1-21 de un ciclo repetido de 28 días

Caigan por debajo de 30,000/mcL

Interrumpir el tratamiento Lenalidomida, realizar un hemograma completo semanalmente

Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL

Reanudar Lenalidomida con una reducción de 5 mg de la dosis anterior.

Para cada caída posterior por debajo de 30,000/mcL

Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.

Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL

Reanudar Lenalidomida con una reducción de 5 mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente.

Recuentos absolutos de neutrófilos (RAN)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos

Curso recomendado

Días 1-21 de un ciclo repetido de 28 días

Caigan por debajo de 1000/mcL

Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida, seguir el CBC

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Retornen a por lo menos 1,000/mcL y la neutropenia sea la única toxicidad	semanalmente Reanudar Lenalidomida a 25 mg diarios o primera dosis inicial
Retornen a por lo menos 1,000/mcL y si hay otra toxicidad	Reanudar Lenalidomida con una reducción de 5 mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Para cada caída posterior por debajo de 1,000/mcL Vuelvan a por lo menos 1,000/mcL	Reanudar Lenalidomida con 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente

Terapia de mantenimiento de Lenalidomida después de la auto-HSCT

Después de la auto-HSCT, iniciar la terapia de mantenimiento Lenalidomida después de una adecuada recuperación hematológica (ANC al menos 1000/mcL y/o recuentos plaquetarios al menos 75,000/mcL). La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg una vez al día de forma continua (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día si se tolera.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Se recomiendan las pautas de modificación de dosis, como se resume en la Tabla 2 a continuación, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere que está relacionada con Lenalidomida.

Tabla 2: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuento de plaquetas Trombocitopenia en MM Cuando las Plaquetas		Curso recomendado
Caigan por debajo de 30.000/mcL		Interrumpir el tratamiento Lenalidomida, realizar un hemograma semanalmente
Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL		Reanudar Lenalidomida en la siguiente dosis más baja, continuamente durante los días 1-28 del ciclo repetido de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg,		Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente para los Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días
Para cada caída posterior por debajo de 30,000/mcL Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL		Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios durante los días 1 al 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5mg diariamente para los Días 1 a 21 de ciclo de 28 días
Recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) Neutropenia en MM Cuando los neutrófilos		Curso recomendado Días 1-21 de un ciclo repetido de 28 días
Caigan por debajo de 500/mcL		Interrumpir el tratamiento Lenalidomida, hacer un hemograma completo semanalmente
Vuelvan a por lo menos 500/mcL		Reanudar Lenalidomida en la siguiente dosis más baja. continuamente para Días 1-28 de un ciclo repetido de 28

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

	días
Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior por debajo de 1000/mcL Vuelvan a por lo menos 500/mcL	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. No dosificar por debajo de 5mg diariamente para los Días 1 a 21 de ciclo de 28 días Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios durante los días 1 al 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5mg diariamente para los Días 1 a 21 de ciclo de 28 días

Dosis recomendada para síndromes mielodisplásicos: La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o se modifica en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio. Continuar el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o hasta que la toxicidad sea inaceptable.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de SMD

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas

Si la trombocitopenia se desarrolla DENTRO de 4 semanas de comenzar el tratamiento a 10 mg diarios en SMD

Si la línea de base es de al menos 100.000/mcL	Curso recomendado
Cuando las Plaquetas Caigan por debajo de 50,000/mcL Vuelvan a por lo menos 50,000/mcL	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar Lenalidomida a 5 mg al día
Si la línea de referencia es inferior a 100,000/mcL Cuando las Plaquetas Caigan al 50% del valor de referencia	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios
Si la línea de referencia es de al menos 60,000/mcL vuelve a por lo menos 50,000/mcL Si la línea de referencia es inferior a 60,000/mcL vuelve a por lo menos 30,000/mcL	Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios

Si la trombocitopenia se desarrolla DESPUÉS de 4 semanas de comenzar el tratamiento a 10 mg diarios en SMD

Cuando las Plaquetas Caigan por debajo de 30,000/mcL o por debajo de 50,000/mcL con transfusiones de plaquetas Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL (sin Caída hemostática)	Interrumpir el tratamiento Lenalidomida Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios
---	---

Los pacientes que experimentan Trombocitopenia a 5mg diariamente deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Si la trombocitopenia se desarrolla durante el tratamiento a 5 mg diarios en SMD.

Cuando las Plaquetas	Curso recomendado
Caigan por debajo de 30,000/mcL o por debajo de 50,000/mcL	Interrumpir el tratamiento

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Lenalidomida con transfusiones de plaquetas
Vuelvan a por lo menos 30,000/mcL (sin Caída
hemostática)

Reanudar Lenalidomida

Con 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Recuentos absolutos de neutrófilos (RAN)

Si la neutropenia se desarrolla DENTRO de 4 semanas de comenzar el tratamiento a 10 mg diarios en SMD.

Si la línea de base RAN es de al menos 1,000/mcL

Cuando los neutrófilos

Curso recomendado

Caigan por debajo de 750/mcL

Interrumpir el tratamiento Lenalidomida

Vuelvan a por lo menos 1,000/mcL

Reanudar Lenalidomida a 5 mg diarios

Si la línea de base RAN es inferior a 1,000/mcL

Cuando los neutrófilos

Curso recomendado

Caigan por debajo de 500/mcL

Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.

Vuelvan a por lo menos 500/mcL

Reanudar Lenalidomida a 5 mg al día

Si la neutropenia se desarrolla DESPUÉS de 4 semanas de comenzar el tratamiento a 10 mg diarios en SMD

Cuando los neutrófilos

Curso recomendado

Caigan por debajo de 500/mcL durante al menos 7 días o
por debajo de 500/mcL asociado con la fiebre (al menos
38.5°C)

Interrumpir el tratamiento Lenalidomida

Vuelvan a por lo menos 500/mcL

Reanudar Lenalidomida a 5 mg al día

Los pacientes que experimentan neutropenia a 5mg diariamente deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Si la neutropenia se desarrolla DURANTE el tratamiento a 5 mg diarios en SMD

Cuando los neutrófilos

Curso recomendado

Caigan por debajo de 500/mcL durante al menos 7 días o
por debajo de 500/mcL asociado con la fiebre (al menos
38.5°C)

Interrumpir el tratamiento Lenalidomida

Vuelvan a por lo menos 500/mcL

Reanudar Lenalidomida a 5 mg día por medio.

Dosis recomendada para linfoma de célula del manto (LCM)

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg/día por vía oral en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días para el linfoma de células del manto recidivante o refractario. Continuar el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o hasta que la toxicidad sea inaceptable.

El tratamiento se continúa, se modifica o se descontinúa con base en los hallazgos clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM

Las pautas de modificación de dosis que se resumen a continuación se recomiendan para tratar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otras toxicidades de Grado 3 o 4 que se consideren relacionadas con Lenalidomida.

Recuento de plaquetas

Trombocitopenia durante el tratamiento en el MCL

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Cuando las Plaquetas	Curso recomendado
Caigan por debajo de 50,000/mcL	Interrumpir el tratamiento Lenalidomida y realizar hemograma completo semanalmente
Vuelvan a por lo menos 50,000/mcL	Reanudar Lenalidomida con 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente
Recuentos absolutos de neutrófilos (RAN)	
Neutropenia durante el tratamiento en el LCM	
Cuando los neutrófilos	Curso recomendado
Caigan por debajo de 1000/mcL durante al menos 7 días	Interrumpir el tratamiento lenalidomida y realizar hemograma completo semanalmente
O	
Caigan por debajo de 1,000/mcL con una temperatura asociada de al menos 38.5°C	
O	
Caigan por debajo de 500/mcL	
Vuelvan a por lo menos 1,000/mcL	Reanudar Lenalidomida a 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diariamente

Modificaciones de dosis para reacciones adversas no hematológicas

Para toxicidades no hematológicas de Grado 3/4 que se considera que están relacionadas con lenalidomida, suspender el tratamiento y reiniciar a discreción del médico en el siguiente nivel de dosis inferior cuando la toxicidad se haya resuelto en el Grado 2 o inferior.

Suspender permanentemente lenalidomida para el angioedema, la anafilaxia, la erupción cutánea de grado 4, la exfoliación de la piel, las bullas o cualquier otra reacción dermatológica grave.

Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal

Las recomendaciones para dosificar a los pacientes con insuficiencia renal se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3: Ajustes de dosis para pacientes con deterioro renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en la terapia combinada lenalidomida para MM y LCM	Dosis en la Terapia de mantenimiento de LENALIDOMIDA después de la auto-HSCT Para MM y SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez al día	5 mg una vez al día
CLcr por debajo de 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg cada dos días	5 mg día por medio
CLcr por debajo de 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, administre la dosis después de Diálisis.	5 mg 3 veces por semana. En los días de diálisis, administre la dosis después.

Terapia combinada lenalidomida para MM: Para CLcr de 30 a 60 mL/min, considere escalar la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de dosis.

Terapia de Mantenimiento con lenalidomida después de Auto-HSCT para MM y para LMC y SMD: Basar el subsiguiente aumento o disminución de la dosis de lenalidomida en la tolerancia al tratamiento de cada paciente.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Forma de administración: Aconsejar a los pacientes que tomen lenalidomida por vía oral aproximadamente a la misma hora todos los días, ya sea con o sin alimentos. Aconsejar a los pacientes que traguen las cápsulas Lenalidomida enteras con agua y que no las abran, rompan o mastiquen.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Embarazo: Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de la descendencia de los monos a los que se les administró lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis probadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo del mono y a las similitudes estructurales de la lenalidomida con la talidomida, un conocido teratógeno humano, la lenalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

Reacciones de Hipersensibilidad Severa:

Lenalidomida está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad severa (por ejemplo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a la lenalidomida.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reactivación viral: Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del Herpes Zoster o del virus de la Hepatitis B (VHB). En algunos de los casos reactivación viral tuvieron un desenlace fatal.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida, previamente infectados con el virus de la Hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron de la interrupción de Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida se debe establecer el estado del VHB en el paciente a tratar. En aquellos pacientes que den positivo en la prueba de infección con el VHB, se recomienda derivar a un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados con VHB, incluidos los pacientes con un resultado de Anti HBc positivo, pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorear estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por reactivación del VHB durante el tratamiento. Del mismo modo, el tratamiento con Lenalidomida puede provocar la reactivación del virus Varicela zoster en pacientes postradores, y en algunos casos, conducir a cuadros de Herpes zoster diseminado, meningitis por Herpes zoster o Herpes zoster oftálmico, que requieren tratamiento antiviral y la interrupción permanente o temporal del tratamiento con Lenalidomida.

Toxicidad embriofetal: Lenalidomida es un análogo de la talidomida y está contraindicado para su uso durante el embarazo. La talidomida es un teratógeno humano conocido que causa defectos congénitos humanos que ponen en peligro la vida o la muerte embrionaria [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)]. Un estudio de desarrollo embrionario fetal en monos indica que la lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de las monos hembras que recibieron el fármaco durante el embarazo, similares a los defectos de nacimiento observados en humanos después de la exposición a la talidomida durante el embarazo.

Mujeres con Potencial Reproductivo: L

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con lenalidomida, durante el tratamiento, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 4 semanas después de completar el tratamiento.

Las mujeres deben comprometerse a abstenerse continuamente de tener relaciones sexuales heterosexuales o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, comenzando 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida,

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuando durante 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

Se deben obtener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda dentro de las 24 horas anteriores a la prescripción de la terapia lenalidomida y luego semanalmente durante el primer mes, luego mensualmente a partir de entonces en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].

Hombre: La lenalidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres con potencial reproductivo mientras toman lenalidomida y hasta 4 semanas después de discontinuar lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

Los pacientes varones que toman lenalidomida no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con lenalidomida y durante las 4 semanas posteriores a la discontinuación del medicamento, ya que la sangre podría donarse a una paciente embarazada cuyo feto no debe estar expuesto a lenalidomida.

Toxicidad hematológica:

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. Vigilar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Aconsejar a los pacientes que observen si hay sangrado o moretones, especialmente con el uso de medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman lenalidomida deben someterse periódicamente a un recuento sanguíneo completo, tal como se describe a continuación.

Monitorear los conteos sanguíneos completos (CSC) en pacientes que toman lenalidomida en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento lenalidomida para MM cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces. Puede ser necesario interrumpir y/o reducir la dosis [véase Dosis y administración (2.1)]. En los ensayos de terapia de mantenimiento MM, se informó neutropenia de grado 3 o 4 hasta en un 59% de los pacientes tratados con lenalidomida y trombocitopenia de grado 3 o 4 hasta en un 38% de los pacientes tratados con lenalidomida.

Monitorear los conteos sanguíneos completos (CSC) en pacientes que toman lenalidomida para SMD semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente a partir de entonces. Se observó toxicidad hematológica de grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscritos en el estudio SMD. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia de Grado 3 o 4, el tiempo medio hasta el inicio fue de 42 días (rango, 14-411 días), y el tiempo medio hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o 4, el tiempo medio hasta el inicio fue de 28 días (rango, 8-290 días), y el tiempo medio hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Monitorear los conteos sanguíneos completos (CSC) en pacientes que toman lenalidomida para LCM semanalmente durante el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2-4, y luego mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o reducción de la dosis. En el ensayo de LCM, se informó neutropenia de grado 3 o 4 en el 43% de los pacientes. Se informó trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 28% de los pacientes.

Tromboembolismo venoso y arterial:

Los eventos tromboembólicos venosos (TEV [TVP y EP]) y los eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en los pacientes tratados con lenalidomida.

Un riesgo significativamente mayor de TVP (7,4%) y de EP (3,7%) ocurrió en pacientes con MM después de al menos un tratamiento previo que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo de placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el recién diagnosticado estudio de mieloma múltiple (NDMM, por sus siglas en inglés) en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se reportó TVP como una reacción adversa grave (3.6%, 2.0% y 1.7%) en los brazos

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Rd Continuo, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas graves de EP fue similar entre los brazos Rd Continuo, Rd18 y MPT (0,8%, 0,6% y 0,6%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular (ACV) (2,3%) aumentan en los pacientes con MM después de al menos un tratamiento previo que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con los pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en ensayos clínicos. En el estudio NDMM, el infarto de miocardio (incluyendo el agudo) fue reportado como una reacción adversa grave (2,3%, 0,6% y 1,1%) en los brazos Rd Continuo, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas graves de CVA fue similar entre los brazos Rd Continuo, Rd18 y MPT (0,8%, 0,6% y 0,6%, respectivamente).

Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida la trombosis previa, pueden estar en mayor riesgo y se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo).

En los ensayos clínicos controlados que no utilizaron la tromboprofilaxis concomitante, se produjeron eventos trombóticos generales del 21,5% (eventos trombóticos y embólicos de consulta MedDRA estandarizados) en pacientes con MM refractario y recidivante que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona en comparación con una trombosis del 8,3% en pacientes tratados con placebo y dexametasona. El tiempo medio hasta el primer evento de trombosis fue de 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia general de eventos trombóticos fue del 17,4% en los pacientes de los brazos Rd Continuos y Rd18 combinados, y fue del 11,6% en el brazo MPT. El tiempo medio hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en los brazos Rd Continuo y Rd18 combinados.

Se recomienda la tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis debe basarse en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Indicar a los pacientes que informen inmediatamente de cualquier signo o síntoma que sugiera la presencia de eventos trombóticos. Los AEE y los estrógenos pueden aumentar aún más el riesgo de trombosis y su uso debe basarse en una decisión de beneficio/riesgo en pacientes que reciben lenalidomida.

Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC:

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con un solo agente lenalidomida aumentó el riesgo de muerte en comparación con el clorambucil con un solo agente. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en el brazo de tratamiento con lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en el brazo de tratamiento con clorambucilo, y el cociente de riesgos para la supervivencia general fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 a 3,41], lo que concuerda con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se interrumpió por razones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones cardiovasculares adversas graves, incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento con lenalidomida. Lenalidomida no está indicado y no se recomienda para su uso en la LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias malignas primarias (SPM): En ensayos clínicos en pacientes con MM que reciben lenalidomida, se ha observado un aumento de las Segundas neoplasias malignas primarias (MPS) hematológicas más sólidas, en particular la LMA y los SMD. Un aumento en la SPM hematológica incluyendo LMA y SMD ocurrió en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán oral en comparación con 1,3% de los pacientes que recibieron melfalán sin lenalidomida. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona sin melfalán fue de 0,4%.

En los pacientes que recibieron el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida después de una dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, la SPM hematológica se presentó en el 7,5% de los pacientes en comparación con el 3,3% en los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM hematológica más tumor sólido (excluido el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales) fue del 14,9%, en comparación con el 8,8% en los pacientes que recibieron placebo con una mediana de seguimiento de 91,5 meses. El cáncer de piel no melanoma SPM, incluido el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales, ocurrió en el 3,9% de los pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida, en comparación con el 2,6% en el brazo de placebo.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

En los pacientes con MM recidivante o refractario tratados con lenalidomida /dexametasona, la incidencia de SPM hematológico más tumor sólido (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3% versus 0,6% en el brazo de dexametasona sola. El cáncer de piel no melanoma SPM, incluido el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales, ocurrió en el 3,1% de los pacientes que recibieron lenalidomida /dexametasona, en comparación con el 0,6% en el brazo de dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron el tratamiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una incidencia mayor de MEF invasiva que los pacientes tratados en los brazos con lenalidomida de duración fija. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de segundas neoplasias malignas primarias. Tener en cuenta tanto el beneficio potencial de Lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias malignas primarias al considerar el tratamiento con lenalidomida.

Hepatotoxicidad: La insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, ha ocurrido en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En ensayos clínicos, el 15% de los pacientes experimentaron hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); el 2% de los pacientes con MM y el 1% de los pacientes con mielodisplasia presentaban síntomas graves de eventos de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por fármacos. La enfermedad hepática viral preexistente, las enzimas hepáticas de referencia elevadas y los medicamentos concomitantes pueden ser factores de riesgo. Monitorear las enzimas hepáticas periódicamente. Suspender lenalidomida si se elevan las enzimas hepáticas. Después de regresar a los valores de referencia, se puede considerar el tratamiento a una dosis más baja.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas severas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentar una reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con un historial previo de erupción de grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida. Considerar la interrupción o discontinuación de lenalidomida para la erupción cutánea de Grado 2-3. Interrumpa permanentemente lenalidomida para sarpullido de grado 4, exfoliativo o bulloso, o para otras reacciones cutáneas severas como SJS, TEN o DRESS.

Síndrome de lisis tumoral: Se han reportado casos fatales de síndrome de lisis tumoral (SLT) durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de TLS son aquellos con una carga tumoral alta antes del tratamiento. Monitorear de cerca a los pacientes en riesgo y tomar las medidas preventivas apropiadas.

Reacción a una exacerbación tumoral: La reacción de exacerbación tumoral (RET) ha ocurrido durante el uso experimental de lenalidomida para la LLC y el linfoma, y se caracteriza por una inflamación sensible de los ganglios linfáticos, fiebre de bajo grado, dolor y erupción cutánea. Lenalidomida no está indicado y no se recomienda para su uso en la LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Se recomienda el monitoreo y la evaluación de la RET en pacientes con LCM, LF o LYM. La reacción de exacerbación del tumor puede imitar la progresión de la enfermedad (PE).

En el ensayo de LCM, 13/134 (10%) de los sujetos experimentaron RET; todos los informes fueron de Grado 1 o 2 en severidad. Todos los eventos ocurrieron en el Ciclo 1 y un paciente desarrolló RET de nuevo en el Ciclo 11. En el ensayo AUGMENT en pacientes con LF o LYM, se informó RET en 19/176 (10,8%) de los pacientes en lenalidomida con brazo de rituximab; un paciente en el brazo de lenalidomida /rituximab experimentó una RET de grado 3. En el ensayo MAGNIFY, 9/222 (4,1%) de los pacientes experimentaron RET; todos los informes fueron de Grado 1 o 2 en gravedad y 1 evento fue considerado como grave.

Lenalidomida puede continuar en pacientes con RET de Grado 1 y 2 sin interrupción o modificación, a discreción del médico. Los pacientes con RET de grado 1 y 2 también pueden ser tratados con corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el tratamiento de los síntomas de la RET. En pacientes con RET de grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la RET se resuelva a ≤ Grado 1. Los pacientes con RET de grado 3, 4 pueden ser tratados para el manejo de los síntomas de acuerdo con la guía para el tratamiento de la RET de grado 1 y 2.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Movilización de células madre deterioradas: Se ha reportado una disminución en el número de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con lenalidomida. En los pacientes que son candidatos a la auto-HSCT, la remisión a un centro de trasplante debe realizarse en las primeras etapas del tratamiento para optimizar el tiempo de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento con lenalidomida o para los cuales se han recogido cantidades inadecuadas de células CD 34+ sólo con G-CSF, G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4 puede ser considerada.

Trastornos de la tiroides: Se han reportado tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida y durante la terapia.

Mortalidad precoz en pacientes con LCM: En otro estudio del LCM, hubo un aumento en las muertes tempranas (dentro de las 20 semanas), 12.9% en el brazo lenalidomida contra 7.1% en el brazo de control. En el análisis exploratorio multivariado, los factores de riesgo para las muertes tempranas incluyen la alta carga tumoral, la puntuación del CGB en el momento del diagnóstico y el alto conteo de glóbulos blancos al inicio del estudio ($\geq 10 \times 10^9/L$).

Hipersensibilidad: Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones anafilácticas a lenalidomida. Interrumpir permanentemente lenalidomida para el angioedema y la anafilaxia.

PRECAUCIONES:

POTENCIALES DEFECTOS DE NACIMIENTO

La lenalidomida es un análogo de la TALIDOMIDA. La talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte. Si se toma LENALIDOMIDA durante el embarazo, se pueden producir malformaciones en el feto. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten los embarazos mientras estén en tratamiento con LENALIDOMIDA, por la posible toxicidad potencial y para evitar la exposición del feto a LENALIDOMIDA.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA)

Lenalidomida está significativamente asociada a neutropenia y trombocitopenia. Los pacientes deberán realizarse análisis del CBC semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con LENALIDOMIDA y luego al menos una vez al mes para identificar tempranamente las citopenias. La mayoría de los pacientes de síndromes mielodisplásicos (MDS por sus siglas en inglés) por eliminación del Sq precisaron de un ajuste de la dosis a causa de la neutropenia y la trombocitopenia.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Este medicamento ha demostrado un aumento importante en el riesgo de Trombosis venosa profunda (dvt) y embolia pulmonar (PE) en pacientes con Mieloma múltiple tratados con terapia de combinación con LENALIDOMIDA.

Pacientes y médicos están notificados para prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolia. Se recomienda a pacientes y médicos estar alerta ante señales y síntomas de tromboembolismo. Los pacientes deben seguir instrucciones de recurrir a consultar al médico si desarrollan síntomas tales como respiración dificultosa, dolor de pecho o inflamación de brazos y piernas. No se tiene constancia de que la anticoagulación profiláctica o la terapia antiplaquetas prescrita en combinación con LENALIDOMIDA pueda disminuir el potencial de los acontecimientos de Tromboembólicos venenosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe tomarse con precaución después de una evaluación individual sobre los factores de riesgo subyacentes en el paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Digoxina: Cuando la digoxina fue coadministrada con dosis múltiples de lenalidomida (10 mg/día), la digoxina C_{max} y AUC_{inf} se incrementaron en un 14%. Monitorear periódicamente los niveles de plasma de digoxina, de acuerdo con el juicio clínico y basado en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de lenalidomida.

Terapias concomitantes que pueden aumentar el riesgo de trombosis: Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden aumentar el riesgo de trombosis, como las terapias que contienen estrógeno, deben usarse con precaución después de hacer una evaluación de beneficio y riesgo en pacientes que reciben.

Warfarina: La administración conjunta de dosis múltiples de lenalidomida (10 mg/día) con una sola dosis de warfarina (25 mg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la lenalidomida o de la R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio del TP y el INR después de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por administración concomitante de lenalidomida. No se sabe si existe una interacción entre la dexametasona y la warfarina. En los pacientes con MM que toman warfarina concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de la fisioterapia y la INR.

4.6 ADVERTENCIAS ESPECIALES (Fertilidad, embarazo, lactancia, entre otros)

Registro de exposición durante el embarazo: Existe un registro de exposición al embarazo que monitorea los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a lenalidomida durante el embarazo, así como en las parejas femeninas de los pacientes masculinos que están expuestos a lenalidomida. Este registro también se utiliza para entender la causa raíz del embarazo.

Resumen de riesgos: Basado en el mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales, lenalidomida puede causar daño embrionario-fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo.

Lenalidomida es un análogo de la talidomida. La talidomida es un teratógeno humano, que induce una alta frecuencia de defectos congénitos graves y potencialmente mortales como amelia (ausencia de extremidades), phocomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anormalidades en el oído externo (incluyendo anotia, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anormalidades oculares (anoftalmos, microftalmos) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, del tracto urinario y de los genitales, y se ha informado de mortalidad al nacer o poco después en aproximadamente el 40% de los bebés.

La lenalidomida causó defectos en las extremidades tipo talidomida en la descendencia de los monos. La lenalidomida cruzó la placenta después de su administración a conejos y ratas preñadas. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Si el embarazo ocurre durante el tratamiento, descontinúe inmediatamente el medicamento. Bajo estas condiciones, refiera a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y asesoramiento adicionales.

Se desconoce el riesgo de antecedentes estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. El riesgo de antecedentes estimado en la población general de los EE.UU. de defectos congénitos mayores es de 2%-4% y de aborto espontáneo es de 15%-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

DATOS

Datos en animales: En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario-fetal en monos, la teratogenicidad, incluyendo defectos en las extremidades similares a la talidomida, ocurrió en la descendencia cuando las monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos a la dosis más baja

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

fue 0,17 veces mayor que la exposición humana a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 25 mg. Estudios similares en conejos y ratas preñadas a 20 y 200 veces la MRHD respectivamente, produjeron letalidad embrionaria en conejos y ningún efecto reproductivo adverso en ratas.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en la descendencia de ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg basada en la superficie corporal) La descendencia masculina exhibió una maduración sexual ligeramente retrasada y la descendencia femenina tuvo aumentos de peso corporal ligeramente inferiores durante la gestación cuando fue criada con descendencia masculina.

Al igual que con la talidomida, es posible que el modelo de rata no aborde adecuadamente el espectro completo de efectos potenciales sobre el desarrollo embrionario-fetal humano para la lenalidomida.

Después de la administración oral diaria de lenalidomida desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de gestación en conejos preñados, las concentraciones de lenalidomida en plasma fetal fueron aproximadamente del 20-40% del Cmax materno. Después de una sola dosis oral a ratas preñadas, se detectó lenalidomida en el plasma y los tejidos fetales; las concentraciones de radioactividad en los tejidos fetales fueron generalmente inferiores a las de los tejidos maternos. Estos datos indicaron que la lenalidomida cruzó la placenta.

Lactancia

Resumen de riesgos: No hay información sobre la presencia de lenalidomida en la leche materna, los efectos de lenalidomida en el niño amamantado o los efectos de lenalidomida en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en los niños amamantados de lenalidomida, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con lenalidomida.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo: Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Verificar el estado de embarazo de las hembras con potencial reproductivo antes de iniciar la terapia con lenalidomida y durante la misma. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia, mientras toman lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Las mujeres con potencial reproductivo deben tener 2 pruebas de embarazo negativas antes de iniciar lenalidomida. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda dentro de las 24 horas anteriores a la prescripción de lenalidomida. Una vez iniciado el tratamiento y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo para mujeres con potencial reproductivo deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, luego las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Se deben realizar pruebas de embarazo y asesoría si la paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento lenalidomida debe suspenderse durante esta evaluación.

Anticoncepción

Mujeres: Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a abstenerse continuamente de tener relaciones sexuales heterosexuales o a utilizar 2 métodos anticonceptivos confiables simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción - ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales o implantes),

o la vasectomía de la pareja, y 1 método anticonceptivo efectivo adicional - látex masculino o condón sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, durante la terapia, durante la interrupción de la dosis y continuar durante 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida. La anticoncepción fiable está indicada incluso cuando hay antecedentes de infertilidad, a menos que se deba a una histerectomía. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser referidas a un proveedor calificado de métodos anticonceptivos, si es necesario.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Hombres: La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman lenalidomida. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres con potencial reproductivo mientras toman lenalidomida y hasta 4 semanas después de discontinuar lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes varones que toman lenalidomida no deben donar esperma.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: MM en Combinación: En total, de los 1.613 pacientes del estudio NDMM que recibieron tratamiento en el estudio, el 94% (1.521/1.613) tenían 65 años de edad o más, mientras que el 35% (561/1613) tenían más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los brazos del estudio (Rd Continuo: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los brazos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de reacciones adversas (p. ej., todas las reacciones adversas, reacciones adversas de grado 3/4, reacciones adversas graves) fue mayor en los sujetos mayores (> 75 años de edad) que en los jóvenes ($\leq$ 75 años de edad). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en el sistema corporal de Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de la Administración fueron consistentemente reportadas a una frecuencia más alta (con una diferencia de al menos 5%) en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 en los sistemas corporales de Infecciones e Infestaciones, Trastornos Cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo, y Trastornos Renales y Urinarios (incluyendo insuficiencia renal) también fueron reportadas levemente, pero consistentemente, con mayor frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los brazos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ejemplo, Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático, Infecciones e Infestaciones, Trastornos Cardíacos, Trastornos Vasculares), hubo una tendencia menos consistente hacia una mayor frecuencia de reacciones adversas de grado 3/4 en sujetos más viejos vs. más jóvenes a través de todos los brazos de tratamiento.

Terapia de mantenimiento de MM: En general, el 10% (106/1018) de los pacientes tenían 65 años de edad o más, mientras que ningún paciente tenía más de 75 años de edad. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 fueron más altas en el brazo de lenalidomida (más de 5% más altas) en los pacientes de 65 años de edad o mayores versus los pacientes más jóvenes. La frecuencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 en los Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático fue mayor en el brazo lenalidomida (más de un 5% mayor) en los pacientes de 65 años de edad o mayores versus los pacientes más jóvenes. No hubo un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores en los estudios de mantenimiento de lenalidomida que experimentaron una reacción adversa grave o una terapia interrumpida debido a una reacción adversa para determinar si los pacientes ancianos responden en relación con la seguridad de manera diferente a los pacientes jóvenes.

MM Después de al menos una terapia previa: De los 703 pacientes MM que recibieron tratamiento en estudio en los Estudios 1 y 2, el 45% tenía 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenía 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos de lenalidomida /dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron lenalidomida /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes mayores de 65 años de edad fueron más propensos que los pacientes de 65 años de edad a experimentar TVP, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal después del uso de lenalidomida. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

De los 148 pacientes con MDS del 5q inscritos en el estudio principal, el 38% tenía 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia general de reacciones adversas (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes mayores de 65 años abandonaron los estudios clínicos debido a reacciones adversas que la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

De los 148 pacientes con MDS del 5q inscritos en el estudio principal, el 38% tenía 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. La frecuencia general de reacciones adversas fue similar en pacientes mayores de 65 años y en pacientes más jóvenes (98% vs. 100%). La incidencia general de reacciones adversas de grado 3 y 4 también fue similar en estos dos grupos de pacientes (79% vs. 78% respectivamente). La frecuencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años que en pacientes más jóvenes (55% vs. 41%). No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis. Controlar la función renal.

Insuficiencia Renal

Ajustar la dosis inicial de lenalidomida en función del valor de depuración de la creatinina y para pacientes en diálisis. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, podría ocasionar defectos congénitos severos o la muerte de un bebé sin nacer.

- Las mujeres embarazadas o que pudieran estar embarazadas **NO** deben tomar lenalidomida.
- La lenalidomida puede detectarse en el esperma masculino.
- Se exige que tanto los hombres como las mujeres observen reglas estrictas de anticoncepción segura mientras toman lenalidomida
- Sólo los médicos y farmacéuticos registrados con el programa especial podrán recetar o expedir LENALIDOMIDA. Los médicos y farmacéuticos deberán estar registrados en el programa.
- Los hombres y las mujeres deben dar su consentimiento para seguir este programa antes de recibir LENALIDOMIDA, para lo cual deben haber sido informados de manera concienzuda.
- Para minimizar el riesgo de exposición a LENALIDOMIDA de un embrión, se deben incluir los siguientes enunciados a los pacientes que están en tratamiento con lenalidomida:
 - Los pacientes deben proporcionar un consentimiento informado, completar la inscripción confidencial y completar encuestas de seguimiento durante todo el curso de tratamiento.
 - Las mujeres en edad fecunda deben tener pruebas de embarazo cada semana durante el primer mes de terapia con lenalidomida y luego mensualmente (cada 2 semanas para las mujeres con ciclos menstruales irregulares).
 - Las mujeres de edad fecunda deben recibir asesoría anticonceptiva y usar 2 métodos anticonceptivos 4 semanas antes, durante el tratamiento y por lo menos 4 semanas después de completar la terapia.
 - Los hombres que tengan una relación sexual con una mujer de edad fecunda deben usar un condón de látex durante y por lo menos 4 semanas después de completar la terapia con lenalidomida.
 - Es importante que se cumplan todos los consejos de los profesionales de atención médica, mientras se toma este medicamento. Cualquier pregunta debe ser resuelta inmediatamente por un médico o farmacéutico

4.7 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en detalle en otras secciones de la Información para recetar:

- Toxicidad embriofetal
- Toxicidad hematológica
- Tromboembolia venosa y arterial
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Aumento de mortalidad en pacientes con MM cuando se agregó pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona
- Hepatotoxicidad

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Fatiga [%]	173(33)	177 (33)	154(28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Astenia	150(28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Pirexia	114 (21)	102(19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
Dolor de pecho no-cardíaco ^f	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	< 1%	< 1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
Dolor abdominal ^{1%} ^f	109 (20)	78(14)	60(11)	7 (1)	9 (2)	< 1%
Dispepsia ^f	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	< 1%	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector						
Dolor de espalda ^c	170 (32)	145 (27)	116(21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Espasmos musculares ^f	109 (20)	102(19)	61 (11)	< 1%	< 1%	< 1%
Artralgia ^f	101 (19)	71(13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
Dolor de huesos ^f	87 (16)	77 (14)	62(11)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
Dolor de extremidades ^f	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (1)	7 (1)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (13)	59(11)	36 (7)	< 1%	< 1%	< 1%
Dolor musculoesquelético de pecho ^f	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	< 1%	< 1%
Dolor muscular ^f	43 (8)	35 (6)	29 (5)	< 1%	8 (1)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (8)	19 (4)	10 (2)	< 1%	< 1%	< 1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (17)	59(11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	< 1%
Nasofaringitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario ^f	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	< 1%
Infección del tracto respiratorio superior [%] ^f	69 (13)	53 (10)	31 (6)	< 1%	8 (1)	< 1%
Neumonía@	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
Infección del tracto respiratorio [%]	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	< 1%	< 1%
Influenza ^f	33 (6)	23 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Gastroenteritis ^f	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	< 1%	< 1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	< 1%	< 1%
Rinitis ^f	29 (5)	24 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Sepsis ^c @	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14)	52(10)	56 (10)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7)	45 (8)	22 (4)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático ^d						
Anemia	233 (44)	193 (36)	229(42)	97(18)	85 (16)	102 (19)
Neutropenia	186(35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
Trombocitopenia	104(20)	100(19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60(11)
Neutropenia febril	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Pancitopenia	< 1/	6 (1)	7 (1)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales						
Tos ^f	121(23)	94 (17)	68(13)	< 1%	< 1%	< 1%
Dipneac,e	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Epistaxis ^f	32 (6)	31 (6)	17 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Dolor orofaríngeo ^f	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dipnea de esfuerzo ^e	27 (5)	29 (5)	< 5%	6 (1)	< 1%	0 (0)
Trastornos del metabolismo y nutrición						
Disminución de apetito	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	< 1%
Hipocalcemia%	91 (17)	62(11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hiperglicemia	62 (12)	52(10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Hipocalcemia	57(11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
Deshidratación ^o	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
Gout ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus% ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	< 1%	< 1%
Hiponatremia% ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción	139(26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
Prurito ^f	47 (9)	49 (9)	24 (4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (28)	127 (24)	53 (10)	< 1%	6 (1)	0 (0)
Depresión	58(11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos vasculares						
Trombosis de venas profundas%	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
Hipotensión%	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento						
Caída ^f	43 (8)	25 (5)	25 (5)	< 1%	6 (1)	6 (1)
Contusión ^f	33 (6)	24 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Trastornos de la vista						
Catarata	73 (14)	31 (6)	< 1%	31 (6)	14 (3)	< 1%
Catarata subcapsular ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones						
Disminución de peso	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial ^o	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
Infarto de miocardio (incluyendo infarto agudo)) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluido aguda) ^{c,@,f}	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	0 (0)
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Nota: Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta sólo una vez bajo el Sistema Corporal/Reacción Adversa aplicable.

^a Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento en al menos el 5% de los sujetos en los brazos Rd Continuos o Rd18 y al menos un 2% más de frecuencia (%) en los brazos Rd Continuos o Rd18 en comparación con el brazo MPT.

^b Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en al menos el 1% de los sujetos en los brazos Rd Continuo o Rd18 y al menos un 1% de frecuencia más alta (%) en los brazos Rd Continuo o Rd18 en comparación con el brazo MPT.

^c Eventos adversos emergentes graves en el tratamiento en al menos el 1% de los sujetos en los brazos Rd Continuo o Rd18 y al menos un 1% más de frecuencia (%) en los brazos Rd Continuo o Rd18 en comparación con el brazo MPT.

^d Los términos preferidos para los trastornos de la sangre y del sistema linfático del sistema corporal fueron incluidos por juicio médico como reacciones adversas conocidas para Rd Continuo/Rd18, y también se han reportado como graves.

^e La nota a pie de página "a" no es aplicable.

^f La nota a pie de página "b" no es aplicable.

@ - Reacciones adversas en las que al menos una resultó en un resultado fatal.

% - reacciones adversas en las que al menos una de ellas se consideró potencialmente mortal (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluye en los casos de muerte).

*Reacciones adversas incluidas en términos de reacciones adversas combinadas:

Dolor abdominal: Dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

Neumonías: Neumonía, neumonía lobular, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía jiroveciana, neumonía legionela, neumonía estafilocócica, neumonía klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía escherichia, neumonía estreptocócica, neumonía viral.

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis de escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis klebsiella, sepsis pseudomonal.

Erupción en la piel: Erupción, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción maculo-papular, erupción generalizada, erupción papular, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción macular, erupción por medicamentos.

con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción pustulosa

Trombosis de las venas profundas: Trombosis venosa profunda, miembro de trombosis venosa, trombosis venosa

MM Recientemente diagnosticado – Tratamiento de mantenimiento lenalidomida después del Auto-HSCT: Se evaluaron los datos de 1018 pacientes en dos ensayos aleatorios que recibieron al menos una dosis de lenalidomida 10 mg diarios como tratamiento de mantenimiento después de la auto-HSCT hasta la enfermedad progresiva o la toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento con lenalidomida fue de 30,3 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y de 24,0 meses para el Estudio de Mantenimiento 2 (rango general en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A la fecha límite del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) del brazo lenalidomida del Estudio de Mantenimiento 1 seguían en tratamiento y ninguno de los pacientes del brazo lenalidomida del Estudio de Mantenimiento 2 seguía en tratamiento en la misma fecha límite.

Las reacciones adversas enumeradas en el Estudio de Mantenimiento 1 incluyeron eventos reportados después del trasplante (finalización de dosis altas de melfalán /auto-HSCT), y el período de tratamiento de mantenimiento. En el Estudio de Mantenimiento 2, las reacciones adversas fueron del período de tratamiento de mantenimiento solamente. En general, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (más del 20% en el brazo lenalidomida) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, erupción cutánea, fatiga, astenia, espasmo muscular y pirexia. Las reacciones de grado 3-4 más frecuentemente reportadas (más del 20% en el brazo de lenalidomida) incluyeron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas graves de infección pulmonar y neutropenia (más del 4,5%) se produjeron en el brazo lenalidomida.

Para lenalidomida, las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción de la dosis fueron los eventos hematológicos (29,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). La reacción adversa más común que condujo a la reducción de la dosis de lenalidomida fueron los eventos hematológicos (17,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de lenalidomida fueron trombocitopenia (2,7%) en el Estudio de Mantenimiento 1 y neutropenia (2,4%) en el Estudio de Mantenimiento 2.

Las frecuencias de inicio de reacciones adversas fueron generalmente más altas en los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o permanecieron estables durante el tratamiento.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

La Tabla 5 resume las reacciones adversas reportadas para los brazos de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y placebo.

Tabla 5: Todas las Reacciones Adversas en ≥5% y Grado 3/4 Reacciones Adversas en ≥1% de los Pacientes con MM en los Brazos lenalidomida Vs Placebo

Sistema Corporal Reacción Adversa	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las Reacciones Adversas ^a		Grade 3/4 Reacción Adversas ^b		Todas las Reacciones Adversas ^a		Grade 3/4 Reacción Adversas ^b	
	lenalidomida (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	lenalidomida (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	lenalidomida (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	lenalidomida (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático								
Neutropenia ^c %	177 (79)	94 (43)	133 (59)	73 (33)	178(61)	33 (12)	158 (54)	21 (8)
Trombocitopenia ^c %	162 (72)	101 (46)	84 (38)	67 (30)	69 (24)	29 (10)	38 (13)	8 (3)
Leucopenia ^c	51 (23)	25 (11)	45 (20)	22 (10)	93 (32)	21 (8)	71 (24)	5 (2)
Anemia	47 (21)	27 (12)	23 (10)	18 (8)	26 (9)	15 (5)	11 (4)	3 (1)
Linfopenia	40 (18)	29 (13)	37 (17)	26 (12)	13 (4)	3 (1)	11 (4)	< 1%
Pancitopenia ^{c d} %	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	< 1%	7 (2)	< 1%
Neutropenia febril ^c	39 (17)	34 (15)	39 (17)	34 (15)	7 (2)	< 1%	5 (2)	< 1%
Infecciones e infestaciones#								
Infección del tracto respiratorio superior	60 (27)	35 (16)	7 (3)	9 (4)	32 (11)	18 (6)	< 1%	0 (0)
Infección	40 (18)	19 (9)	27 (12)	14 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonías* ^c %	31 (14)	15 (7)	23 (10)	7 (3)	50 (17)	13 (5)	27 (9)	5 (2)
Bronquitis ^c	10 (4)	9 (4)	< 1%	5 (2)	139 (47)	104 (37)	4 (1)	< 1%
Nasofaringitis ^e	5 (2)	< 1%	0 (0)	0 (0)	102 (35)	84 (30)	< 1%	0 (0)
Gastroenteritis ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66 (23)	55 (20)	6 (2)	0 (0)
Rinitis ^e	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (15)	19 (7)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis ^e	8 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	41 (14)	26 (9)	0 (0)	< 1%
Influenza ^c	8 (4)	5 (2)	< 1%	< 1%	39 (13)	19 (7)	3 (1)	0 (0)
Infección pulmonar ^c	21 (9)	< 1%	19 (8)	< 1%	9 (3)	4 (1)	< 1%	0 (0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^e	13 (6)	5 (2)	6 (3)	4 (2)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	< 1%
Infección ^c	12 (5)	6 (3)	9 (4)	5 (2)	17 (6)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario ^{c d e}	9 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	22 (8)	17 (6)	< 1%	0 (0)
Infección del tracto respiratorio inferior bacterial ^d	6 (3)	< 1%	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Bacteremia ^d	5 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster ^{c d}	11 (5)	10 (5)	3 (1)	< 1%	29 (10)	25 (9)	6 (2)	< 1%
Sepsis* ^{c d @}	< 1%	< 1%	0 (0)	0 (0)	6 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	122 (54)	83 (38)	22 (10)	17 (8)	114 (50)	34 (12)	7 (2)	0 (0)
Nausea ^e	33 (15)	22 (10)	16 (7)	10 (5)	31 (11)	28 (10)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	17 (8)	12 (5)	8 (4)	5 (2)	16 (5)	15 (5)	< 1%	0 (0)
Estreñimiento ^e	12 (5)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	37 (13)	25 (9)	< 1%	0 (0)
Dolor abdominal ^e	8 (4)	7 (3)	< 1%	4 (2)	31 (11)	15 (5)	< 1%	< 1%
Dolor abdominal superior ^e	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (7)	12 (4)	< 1%	0 (0)
Trastornos generales y condic. del sitio de administración								
Astenia	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)	87 (30)	53 (19)	10 (3)	< 1%
Fatigue	51 (23)	30 (14)	21 (9)	9 (4)	31 (11)	15 (5)	3 (1)	0 (0)
Pirexia ^e	17 (8)	10 (5)	< 1%	< 1%	60 (20)	26 (9)	< 1%	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo								
Piel seca ^e	9 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	31 (11)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Erupción	71 (32)	48 (22)	11 (5)	5 (2)	22 (8)	17 (6)	3 (1)	0 (0)
Prurito	9 (4)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	21 (7)	25 (9)	< 1%	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso								
Parestesia ^e	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (13)	30 (11)	< 1%	0 (0)
Neuropatía periférica* ^e	34 (15)	30 (14)	8 (4)	8 (4)	29 (10)	15 (5)	4 (1)	< 1%
Dolor de cabeza ^d	11 (5)	8 (4)	5 (2)	< 1%	25 (9)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones								
Alanina aminotransferasa aumentada	16 (7)	3 (1)	8 (4)	0 (0)	5 (2)	5 (2)	0 (0)	< 1%
Aspartato aminotransferasa aumentada ^d	13 (6)	5 (2)	6 (3)	0 (0)	< 1%	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y nutrición								
Hipocalemia	24 (11)	13 (6)	16 (7)	12 (5)	12 (4)	< 1%	< 1%	0 (0)
Deshidratación	9 (4)	5 (2)	7 (3)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7)	15 (7)	13 (6)	14 (6)	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector								
Espasmos	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)	98 (33)	43 (15)	< 1%	0 (0)
Mialgia ^e	7 (3)	8 (4)	3 (1)	5 (2)	19 (6)	12 (4)	< 1%	< 1%

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Dolor musculoesquelético	< 1%	< 1%	0 (0)	0 (0)	19 (6)	11(44)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares								
Hiperbilirubinemia ^e	34 (45)	19 (9)	4 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%	< 1%	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales								
Tos ^e	23 (29)	12 (5)	3 (1)	< 1%	80 (27)	56 (20)	0 (0)	0 (0)
Dipnea ^{c e}	15 (7)	9 (4)	8 (4)	4 (2)	17 (6)	9 (3)	< 1%	0 (0)
Rinorrea ^e	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	15 (5)	6 (2)	0 (0)	0 (0)
Embolismo pulmonar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	< 1%	0 (0)
Trastornos vasculares								
Trombosis de venas profundas ^{*1 d %}	8 (4)	< 1%	5 (2)	< 1%	7 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)								
Mielodisplásico síndrome ^{c d e}	5 (2)	0 (0)	< 1%	0 (0)	3 (1)	0 (0)	< 1%	0 (0)

Nota: Los Eventos Adversos (AE) están codificados con Sistema Corporal /Reacción Adversa usando MedDRA v15.1. Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta sólo una vez bajo el Sistema Corporal/Reacción Adversa aplicable.

a Todos los EA emergentes en al menos el 5% de los pacientes del grupo de mantenimiento de lenalidomida y al menos un 2% de frecuencia más alta (%) que el grupo de mantenimiento de Placebo.

b Todos los EA emergentes de grado 3 o 4 en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento de lenalidomida y al menos un 1% de frecuencia más alta (%) que el grupo de mantenimiento de Placebo.

a Todos los EAs graves emergentes en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento de lenalidomida y al menos un 1% de frecuencia (%) más alta que el grupo de mantenimiento de Placebo.

^d Nota a pie de página "a" no aplicable a ninguno de los dos estudios.

^e Nota a pie de página "b" no aplicable a ninguno de los dos estudios

@ - ADR donde por lo menos uno resultó en un resultado fatal

% - ADR en los que al menos uno de ellos se consideraba potencialmente mortal (si el resultado del evento fue la muerte, se incluye en los casos de muerte)

Después de al menos una terapia previa para MM: Se evaluaron los datos de 703 pacientes en dos estudios que recibieron al menos una dosis de lenalidomida /dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento con lenalidomida /dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron al menos una interrupción de dosis con o sin reducción de dosis de lenalidomida en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de dosis con o sin reducción de dosis, el 50% en el grupo de tratamiento con lenalidomida /dexametasona tuvo al menos una interrupción de dosis adicional con o sin reducción de dosis en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas de grado 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de lenalidomida /dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las tablas 6, 7 y 8 resumen las reacciones adversas reportadas para los grupos de lenalidomida /dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas en ≥5% de los pacientes y con una diferencia de ≥2% en la proporción de pacientes con MM entre los grupos lenalidomida /dexametasona y Placebo/dexametasona

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Sistema Corporal Reacción Adversa	lenalidomida /Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia [%]	149 (42)	22 (6)
Anemia [@]	111 (31)	83 (24)
Trombocitopenia [@]	76 (22)	37 (11)
Leucopenia	28 (8)	4 (1)
Linfopenia	19 (5)	5 (1)
Trastornos generales y condic. del sitio de administración		
Fatigue	155 (44)	146 (42)
Pirexia	97 (27)	82 (23)
Edema periférico	93 (26)	74 (21)
Dolor de pecho	29 (8)	20 (6)
Letargo	24 (7)	8 (2)
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	143 (41)	74 (21)
Diarrea [@]	136 (39)	96 (27)
Nausea [@]	92 (26)	75 (21)
Vómitos [@]	43 (12)	33 (9)
Dolor abdominal [@]	35 (10)	22 (6)
Boca seca	25 (7)	13 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector		
Calambres	118	74 (21)
Dolor de espalda	91	65 (19)
Dolor de huesos	48	39 (11)
Dolor en la extremidad	42	32 (9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82	59 (17)
Tremor	75	26 (7)
Disgeusia	54 (15)	34 (10)
Hipoestesia	36 (10)	25 (7)
Neuropatía ^a	23 (7)	13 (4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Dipnea	83 (24)	60 (17)
Nasofaringitis	62 (18)	31 (9)
Faringitis	48 (14)	33 (9)
Bronquitis	40 (11)	30 (9)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (25)	55 (16)
Neumonía [@]	48 (14)	29 (8)
Infección del tracto urinario	30 (8)	19 (5)
Sinusitis	26 (7)	16 (5)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo		
Erupción ^c	75 (21)	33 (9)
Sudoración aumentada	35 (10)	25 (7)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Sequedad de piel	33 (9)	14 (4)
Prurito	27 (8)	18 (5)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	55 (16)	34 (10)
Hipocalcemia	48 (14)	21 (6)
Hipocalcemia	31 (9)	10 (3)
Disminución de apetito	24 (7)	14 (4)
Deshidratación	23 (7)	15 (4)
Hipomagnesemia	24 (7)	10 (3)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (20)	52 (15)
Trastornos de la vista		
Visión borrosa	61 (17)	40 (11)
Trastornos vasculares		
Trombosis de venas profundas%	33 (9)	15 (4)
Hipertensión	28 (8)	20 (6)
Hipotensión	25 (7)	15 (4)

Tabla 7: Grade 3/4 Reacción Adversas Informada en ≥2% Pacientes y con una diferencia de ≥1% en Proporción de Pacientes con MM entre los grupos de lenalidomida /dexametasona y Placebo/dexametasona

Sistema Corporal Reacción Adversa	lenalidomida /Dex (N=353)	Placebo/ Dex (N=350)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia%	118 (33)	12 (3)
Trombocitopenia@	43 (12)	22 (6)
Anemia@	35 (10)	20 (6)
Leucopenia	14 (4)	< 1%
Linfopenia	10 (3)	4 (1)
Neutropenia febril%	8 (2)	0 (0)
Trastornos generales y condic. del sitio de administración		
Fatigue	23 (7)	17 (5)
Trastornos vasculares		
Trombosis de venas profundas%	29 (8)	12 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía@	30 (8)	19 (5)
Infección del tracto urinario	5 (1)	< 1%
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hipocalcemia	17 (5)	5 (1)
Hipocalcemia	13 (4)	6 (2)
Hipofosfatemia	9 (3)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Embolismo pulmonar@	14 (4)	< 1%

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Dificultad respiratoria@	4 (1)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector		
Debilidad muscular	20 (6)	10 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea@	11 (3)	4 (1)
Estreñimiento	7 (2)	< 1%
Nausea@	6 (2)	< 1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación atrial@	13 (4)	4 (1)
Taquicardia	6 (2)	< 1%
Insuficiencia cardíaca congestiva@	5 (1)	< 1%
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (3)	< 1%
Mareos	7 (2)	< 1%
Trastornos de la vista		
Catarata	6 (2)	< 1%
Catarata unilateral	5 (1)	0 (0)
Trastorno siquiátrico		
Depresión	10 (3)	6 (2)

Tabla 8: Reacciones adversas graves notificadas en ≥1% de pacientes y con una diferencia de ≥1% en la proporción de pacientes con MM entre los grupos lenalidomida / dexametasona y placebo / dexametasona

Sistema Corporal Reacción Adversa	lenalidomida /Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia febril%	6 (2)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Trombosis de venas profundas%	26 (7)	11 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía@	33 (9)	21 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolismo pulmonar@	13 (4)	< 1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación atrial@	11 (3)	< 1%
Insuficiencia cardíaca congestiva@	5 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular@	7 (2)	< 1%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea @	6 (2)	< 1%
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector		
Dolor de huesos	4 (1)	0 (0)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Para las Tablas 6, 7 y 8 anteriores:

@ - Reacciones adversas en las que al menos una resultó en un resultado fatal.

% - reacciones adversas en las que al menos una de ellas se consideró potencialmente mortal (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluye en los casos de muerte).

La duración media de la exposición entre los pacientes tratados con lenalidomida /dexametasona fue de 44 semanas, mientras que la duración media de la exposición entre los pacientes tratados con placebo/dexametasona fue de 23 semanas. Esto debe tenerse en cuenta al comparar la frecuencia de reacciones adversas entre dos grupos de tratamiento, lenalidomida /dexametasona versus placebo/dexametasona.

El tromboembolismo venoso y arterial

El TEV y la ETA aumentan en los pacientes tratados con Lenalidomida.

La trombosis venosa profunda (TVP) se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o grave (8,2%) a una tasa mayor en el grupo lenalidomida /dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente, en los dos estudios en pacientes con al menos un tratamiento previo con interrupciones debidas a reacciones adversas a la TVP informadas a tasas comparables entre grupos. En el estudio NDMM, la TVP fue reportada como una reacción adversa (todos los grados: 0.3%, 7.2%, 4.1%), como una reacción adversa grave (3.6%, 2.0%, 1.7%), y como una reacción adversa de Grado 3/4 (5.6%, 3.7%, 2.8%) en los brazos Rd Continuo, Rd18, y MPT, respectivamente. Las interrupciones y las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas de TVP se informaron a tasas comparables entre los brazos Rd Continuos y Rd18 (ambos <1%). La interrupción del tratamiento con lenalidomida debido a las reacciones adversas de la TVP se informó a tasas comparables entre los brazos Rd Continuo (2,3%) y Rd18 (1,5%). La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa grave al fármaco (3,7%) o Grado 3/4 (4,0%) a una tasa más alta en el grupo lenalidomida /dexametasona en comparación con el 0,9% (grave o grado 3/4) en el grupo placebo/dexametasona en los dos estudios en pacientes con, al menos, un tratamiento previo, con interrupciones debidas a reacciones adversas de EP informadas a tasas comparables entre grupos. En el estudio NDMM, la frecuencia de reacciones adversas de PE fue similar entre los brazos Rd Continuo, Rd18 y MPT para reacciones adversas (todos los grados: 3.9%, 3.3% y 4.3%, respectivamente), reacciones adversas graves (3.8%, 2.8% y 3.7%, respectivamente), y reacciones adversas de grado 3/4 (3.8%, 3.0% y 3.7%, respectivamente).

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa grave (1,7%) o grave (1,7%) a una tasa más alta en el grupo lenalidomida /dexametasona en comparación con el 0,6

% y 0,6% respectivamente en el grupo de placebo/dexametasona. La interrupción por IM (incluidas las reacciones adversas agudas) fue del 0,8% en el grupo de lenalidomida /dexametasona y ninguna en el grupo de placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, el infarto de miocardio (incluyendo el agudo) fue reportado como una reacción adversa (todos los grados):

2.4%, 0.6% y 1.1%), como una reacción adversa grave (2.3%, 0.6% y 1.1%), o como una reacción adversa grave (1.9%, 0.6% y 0.9%) en los brazos Rd Continuos, Rd18 y MPT, respectivamente.

El accidente cerebrovascular (ACV) se informó como una reacción adversa grave (2,3%) o grave (2,0%) en el grupo de lenalidomida /dexametasona en comparación con 0,9% y 0,9% respectivamente en el grupo de placebo/dexametasona. La interrupción debida al accidente cerebrovascular (AVC) fue del 1,4% en el grupo de lenalidomida /dexametasona y del 0,3% en el grupo de placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, la TVP fue reportada como una reacción adversa (todos los grados: 0.8%, 0.6% y 0.6%), como una reacción adversa grave (0.8%), 1,6% y 0,6%), o como reacción adversa grave (0,6%, 0,6%, 0,6%, 0,2%) en los brazos Rd Continuo, Rd18 y MPT respectivamente.

Otras reacciones adversas: Después de al menos una terapia previa para MM:

En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas a medicamentos (ADR) no descritas anteriormente que ocurrieron en la tasa de $\geq 1\%$ y de al menos el doble de la tasa porcentual de placebo:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endocrinos: hirsutismo

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: malestar Investigación: pruebas de función hepática anormal, aumento de la alanina aminotransferasa Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, alucinaciones, pérdida de la libido Trastornos del sistema reproductivo y del seno: disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel

Síndromes Mielodisplásicos:

Un total de 148 pacientes recibieron al menos 1 dosis de 10 mg de lenalidomida en el estudio clínico del 5q SMD. Se informó al menos una reacción adversa en los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de lenalidomida. Las reacciones adversas más frecuentes se relacionaron con trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

La trombocitopenia (61,5%; 91/148) y la neutropenia (58,8%; 87/148) fueron las reacciones adversas más frecuentes. Las siguientes reacciones adversas más comunes observadas fueron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La Tabla 9 resume las reacciones adversas que fueron reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lenalidomida en el estudio clínico del SMD 5q. La Tabla 10 resume las reacciones adversas más frecuentemente observadas de Grado 3 y Grado 4 independientemente de la relación con el tratamiento con lenalidomida. En los estudios de un solo brazo realizados, a menudo no es posible distinguir las reacciones adversas que están relacionadas con los medicamentos y las que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 9: Resumen de eventos adversos informados en al menos 5% de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q.

10 mg Global		
Sistema Corporal		
Reacción Adversa ^a	(N=148)	
Pacientes con al	14	(100)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Trombocitopenia	91	(61)
Neutropenia	87	(59)
Anemia	17	(11)
Leucopenia	12	(8)
Neutropenia febril	8	(5)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	62	(42)
Erupción	53	(36)
Sequedad de piel	21	(14)
Contusión	12	(8)
Sudoración nocturna	12	(8)
Sudoración	10	(7)
Equimosis	8	(5)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Eritema	8	(5)
Trastornos		
Diarrea	72	(49)
Estreñimiento	35	(24)
Nausea	35	(24)
Dolor abdominal	18	(12)
Vómitos	15	(10)
Dolor abdominal	12	(8)
Boca seca	10	(7)
Deposición suelta	9	(6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Nasofaringitis	34	(23)
Tos	29	(20)
Disnea	25	(17)
Faringitis	23	(16)
Epistaxis	22	(15)
Disnea de esfuerzo	10	(7)
Rinitis	10	(7)
Bronquitis	9	(6)
Trastornos Generales y Condiciones del sitio de la Administración		
Fatiga	46	(31)
Pirexia	31	(21)
Edema periférico	30	(20)
Astenia	22	(15)
Edema	15	(10)
Dolor	10	(7)
Escalofríos	9	(6)
Dolor de pecho	8	(5)
Trastornos del Tejido Musculoesquelético y del Tejido Conectivo		
Artralgia	32	(22)
Dolor de espalda	31	(21)
Calambres	27	(18)
Dolor en la extremidad	16	(11)
Mialgia	13	(9)
Hinchazón periférica	12	(8)
Trastornos del sistema		
Mareos	29	(20)
Dolor de cabeza	29	(20)
Hipoestesia	10	(7)
Disgeusia	9	(6)
Neuropatía periférica	8	(5)
Infecciones e		
Infección del tracto	22	(15)
Neumonía	17	(11)
Infección del tracto	16	(11)
Sinusitis	12	(8)
Celulitis	8	(5)
Trastornos del		
Hipocalcemia	16	(11)
Anorexia	15	(10)
Hipomagnesemia	9	(6)
Investigaciones		
Aumento de alanina	12	(8)
Trastornos siquiátricos		

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Insomnio	15	(10)
Depresión	8	(5)
Trastornos renales y		
Disuria	10	(7)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	10	(7)
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	8	(5)

^a Sistema Corporal y las reacciones adversas se codifican utilizando el diccionario MedDRA. Sistema corporal y las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta sólo una vez bajo el Sistema Corporal/Reacción Adversa aplicable.

Tabla 10: Reacciones adversas más frecuentes Grados 3 y 4 1 Independientemente de la relación con el estudio del tratamiento con fármacos en el Estudio Clínico del 5q SMD

Reacción Adversas ²	10 mg (N=148)
Pacientes con EA por lo menos Grado 3/4	131 (89)
Neutropenia	79 (53)
Trombocitopenia	74 (50)
Neumonía	11 (7)
Erupción	10 (7)
Anemia	9 (6)
Leucopenia	8 (5)
Fatigue	7 (5)
Dipnea	7 (5)
Back Dolor	7 (5)
Neutropenia febril	6 (4)
Nausea	6 (4)
Diarrea	5 (3)
Pirexia	5 (3)
Sepsis	4 (3)
Mareos	4 (3)
Granulocitopenia	3 (2)
Dolor de pecho	3 (2)
Embolismo pulmonar	3 (2)
Dificultad respiratoria	3 (2)
Prurito	3 (2)
Pancitopenia	3 (2)
Calambres	3 (2)
Infección del tracto respiratorio	2 (1)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (1)
Astenia	2 (1)
Fallo multiorgánico	2 (1)
Epistaxis	2 (1)
Hipoxia	2 (1)
Efusión Pleural	2 (1)
Neumonitis	2 (1)
Hipertensión Pulmonar	2 (1)
Vómitos	2 (1)
Sudoración Aumentada	2 (1)
Artralgia	2 (1)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Dolor en la extremidad	2	(1)
Dolor de cabeza	2	(1)
Síncope	2	(1)

¹ Reacciones adversas con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo General de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer versión 2.

² Las reacciones adversas se codifican utilizando el diccionario MedDRA. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta sólo una vez en la categoría de reacción adversa.

En otros estudios clínicos de lenalidomida en pacientes con SMD, se informaron las siguientes reacciones adversas graves (independientemente de la relación con el tratamiento farmacológico del estudio) no descritas en la Tabla 9 o 10:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica de tipo cálido, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco, paro cardíaco, miocardiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos endocrinos: Enfermedad de Basedow

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipo colónico, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad del reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome del intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirectal, obstrucción intestinal menor, hemorragia gastrointestinal superior

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulos, rigores, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis, colecistitis aguda, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: bacteriemia infecciosa, infección de la línea central, infección clostridial, infección del oído, sepsis por enterobacter, infección fúngica, infección viral por herpes NOS, gripe, infección renal, sepsis por Klebsiella, neumonía lobular, infección localizada, infección oral, infección por Pseudomonas, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones procesales: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura cervical vertebral, fractura de cuello de fémur, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia postoperatoria, fractura de costillas, accidente de tráfico, fractura de compresión espinal.

Investigaciones: creatinina en sangre aumentada, hemoglobina disminuida, pruebas de función hepática anormales, troponina I aumentada.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, condrocalcinosis pirofosfato

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma broncoalveolar, cáncer de pulmón metastásico, linfoma, cáncer de próstata metastásico.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebelar, infarto cerebral, nivel de conciencia deprimido, disartria, migraña, compresión de la médula espinal, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculo ureteral, masa renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: dolor pélvico

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, respiración sibilante.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrófila febril aguda

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno aórtico, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis

Linfoma de célula del manto: En el ensayo de ACM, un total de 134 pacientes recibieron al menos una dosis de lenalidomida. Su edad media fue de 67 años (rango 43-83), 128/134 (96%) eran caucásicos, 108/134 (81%) eran hombres y 82/134 (61%) tenían una duración de LCM de al menos 3 años.

La Tabla 11 resume las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia, independientemente de la relación con el tratamiento con lenalidomida. En los 134 pacientes tratados en este estudio, la duración media del tratamiento fue de 95 días (1-1002 días). Setenta y ocho pacientes (58%) recibieron 3 o más ciclos de terapia, 53 pacientes (40%) recibieron 6 o más ciclos y 26 pacientes (19%) recibieron 12 o más ciclos. Setenta y seis pacientes (57%) sufrieron al menos una interrupción de dosis debido a reacciones adversas, y 51 pacientes (38%) sufrieron al menos una reducción de dosis debido a reacciones adversas. Veintiséis pacientes (19%) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Tabla 11: Incidencia de reacciones adversas ($\geq 10\%$) o EA Grado 3/4 (en al menos 2 pacientes) en linfoma de células del manto

Sistema Corporal Reacción Adversa	Todas las Reacciones Adversas ¹	Grade 3/4 Reacci
Trastornos generales y condic. del sitio de administración		
Fatigue	45 (34)	9 (7)
Pirexia ^{\$}	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia ^{\$}	19	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^{\$}	42	8 (6)
Nausea ^{\$}	40	1 (<1)
Estreñimiento	21 (16)	1 (<1)
Vómitos ^{\$}	16	1 (<1)
Dolor abdominal ^{\$}	13	5 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conector		
Dolor de espalda	18	2 (1)

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular ^{\$}	8	2 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (28)	1 (<1)
Sistema Corporal Reacción Adversa	Todas las Reacciones Adversas¹ (N=134)	Grade 3/4 Reacción Adversas² (N=134) n (%)
Dipnea ^{\$}	24	8 (6)
Efusión Pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3	2 (1)
Embolismo pulmonar	3	2 (1)
Dificultad respiratoria ^{\$}	2	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
Infecciones e infestaciones		
Neumonía ^{@ \$}	19 (14)	12 (9)
Infección del tracto respiratorio superior	17 (13)	0
Celulitis ^{\$}	3	2 (1)
Bacteremia ^{\$}	2	2 (1)
Septicemia estafilocócica ^{\$}	2 (1)	2 (1)
Infección del tracto urinario ^{\$}	5	2 (1)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción ⁺	30	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)
Trastornos del sistema sanguíneo y		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Trombocitopenia ^{% \$}	48	37 (28)
Anemia ^{\$}	41	15 (11)
Leucopenia ^{\$}	20	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril ^{\$}	8	8 (6)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Disminución de apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipocalcemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación ^{\$}	10 (7)	4 (3)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)
Trastornos renales y urinarios		

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Insuficiencia renal [§]	5	2 (1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión [@] [§]	9	4 (3)
Trombosis de venas profundas [§]	5	5 (4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Exacerbación de tumor	13 (10)	0
Carcinoma de células escamosas de piel [§]	4	4 (3)
Investigaciones		
Disminución de peso	17 (13)	0

¹⁻ EA de ensayo de CL - Todos los EA emergentes de tratamiento con ≥10% de los sujetos.

²⁻ CL ensayo Grado 3/4 AE - Todos los casos de emergencia de grado 3/4 AE en 2 o más sujetos.

AE Graves de Ensayo clínico LCM - Todos los SAE emergentes en el tratamiento en 2 o más sujetos.

[@] - Reacciones adversas en las que al menos una resultó en un resultado fatal.

[%] - Reacciones adversas en las que al menos una de ellas se consideraba potencialmente mortal (si el resultado del evento era la muerte, se incluye en los casos de muerte).

[#] - Todas las reacciones adversas bajo el Sistema Corporal de Infecciones, excepto las infecciones raras de interés para la Salud Pública, serán consideradas en la lista.

⁺ - Todas las reacciones adversas bajo HLT de sarpullido se considerarán en la lista.

Las siguientes reacciones adversas que han ocurrido en otras indicaciones, incluyendo otro estudio LCM y no descritas anteriormente, han sido reportadas (1%-10%) en pacientes tratados con la monoterapia lenalidomida para el linfoma de células del manto.

Trastorno cardíaco: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos de oído y de laberinto: Vértigo

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: Escalofríos

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica, letargo

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca, sudores nocturnos

Las siguientes reacciones adversas graves no descritas anteriormente y reportadas en 2 o más pacientes tratados con monoterapia lenalidomida para el linfoma de células del manto.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia

Trastorno cardíaco: Infarto de miocardio (incluyendo IM agudo), taquicardia supraventricular

Infecciones e infestaciones: Colitis por *Clostridium difficile*, sepsis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Carcinoma de células basales

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar

Reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, y Eritema Multiforme.

Por lo que se recomienda a los prescriptores tener en cuenta estas reacciones serias en piel y se sugiere:

-Descontinuar lenalidomida si aparecen rash cutáneo, y reasumir la terapia solamente después de una evaluación clínica adecuada.

-Descontinuar lenalidomida y no reasuma el tratamiento con lenalidomida si la erupción es exfoliativa, purpúrica o bullas o si sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Información importante de seguridad

-Hipersensibilidad: Lenalidomida está contraindicado en cualquier paciente que haya mostrado hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Disfunción renal: Lenalidomida es excretada sustancialmente a través del riñón, de forma que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con disfunción renal. Los pacientes de la tercera edad son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, siendo prudente supervisar o monitorizar la disfunción renal.

-Madres durante la lactancia: No se tiene conocimiento si lenalidomida es excretada en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas en niños durante la lactancia, se debe tomar en consideración la importancia del medicamento para la madre, al decidir si se suspende la lactancia o el medicamento.

» Otros efectos adversos registrados de forma superior o equivalente al 15% de pacientes de MDS por eliminación del cromosoma 5q: diarrea (49%), prurito (42%), Sarpullido (36%), fatiga (31%), estreñimiento (24%), náusea (24%), Nasofaringitis (23%), artralgia (22%), pirexia (21%), dolores de espalda (21%), edema periférico (20%), tos (20%), mareos (20%), jaquecas (20%), calambres musculares (18%), disnea (17%) y faringitis (16%).

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de la experiencia mundial de post-marketing con lenalidomida. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a drogas.

Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática (incluyendo fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis mixta citolítica/colestásica, pruebas de laboratorio hepáticas anormales transitorias

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, anafilaxia, enfermedad aguda injerto contra huésped (después de un trasplante hematopoyético alogénico), rechazo de trasplante de órganos sólidos

Infecciones e infestaciones: Reactivación viral (como el virus de la hepatitis B y el herpes zóster), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): Síndrome de lisis tumoral, reacción de destello tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Segundas neoplasias malignas primarias

-En estudios post comercialización, los pacientes que reciben lenalidomida como tratamiento para mieloma múltiple refractario, presentan riesgo de aumentar la incidencia de segundas neoplasias. Estos riesgos parecen ser mayores cuando se utiliza lenalidomida para indicaciones no aprobadas.

-En estudios de pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida, melfalán y con trasplante de células madre tuvieron una mayor incidencia de segundos tumores primarios, en especial leucemia mieloide aguda (LMA) y linfoma de Hodgkin, en comparación con los pacientes en los brazos de control que recibieron tratamiento similar, pero que no recibieron lenalidomida.

-Se recomienda a los profesionales de la salud, realizar evaluaciones antes y durante el tratamiento a los pacientes con lenalidomida con el cribado para el cáncer de rutina para la aparición de una segunda neoplasia maligna primaria, y el tratamiento debe ser instituido de acuerdo con las indicaciones. Además, tener en consideración el beneficio potencial de lenalidomida y el riesgo de segundos tumores primarios.

NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

4.8 SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con MM, SMD, LCM. En estudios de rango de dosis en sujetos sanos, algunos fueron expuestos a hasta 200 mg (administrados 100 mg BID) y en estudios de dosis única, algunos sujetos fueron expuestos a hasta 400 mg. Prurito, urticaria, erupción cutánea y transaminasas hepáticas elevadas fueron los principales EA reportados. En ensayos clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia y la trombocitopenia.

6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, código ATC: L04AX04.

lenalidomida, un análogo de la talidomida, es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas.

FARMACOLOGIA

Farmacodinamia: Lenalidomida es un análogo de la talidomida, es un agente inmunomodulador que posee propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Lenalidomida inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias y aumenta la secreción de citocinas antiinflamatorias de las células mononucleares en sangre periférica. Inhibe la proliferación celular con eficacia variable en algunas líneas celulares. Lenalidomida no prolonga el intervalo QTc.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de Lenalidomida aún no se ha caracterizado por completo, sin embargo, se ha demostrado que inhibe la expresión de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), pero no la COX-1, in vitro. In vivo induce la apoptosis de las células tumorales directa e indirectamente mediante la inhibición del soporte de las células del estroma de la médula ósea, por efectos antiangiogénicos y antiosteoclastogénicos, y por actividad inmunomoduladora.

FARMACOCINÉTICA

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

- a) **Absorción:** Se absorbe rápidamente después de la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas entre 0.625 y 1.5 horas después de la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera el grado de absorción (AUC), pero reduce la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en un 36%. La disposición farmacocinética de Lenalidomida es lineal. No ocurre acumulación después de múltiples dosis.
- b) **Distribución:** La unión in vitro de [¹⁴C]-Lenalidomida a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 30%. Lenalidomida está presente en el semen a las 2 horas (1379 ng/eyaculado) y 24 horas (35 ng/eyaculado) después de la administración de Lenalidomida 25 mg al día.
- c) **Metabolismo:** Lenalidomida sufre de un metabolismo limitado. El componente circulante predominante en humanos es su forma inalterada. Dos metabolitos identificados son 5-hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida; cada uno constituye menos del 5% de los niveles parentales en circulación.
- d) **Excreción:** La eliminación es principalmente renal. Después de una administración oral única de [¹⁴C]-Lenalidomida 25 mg a sujetos sanos, aproximadamente el 90% y el 4% de la dosis radiactiva se eliminó en diez días en orina y heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radiactiva se excretó como Lenalidomida en la orina dentro de 24 horas. La hidroxilenalidomida y la N-acetil-Lenalidomida representaron



NUVYOR
CÁPSULAS 10 mg
Reg. ISP N° F-25954/21

el 4,6% y el 1,8% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de Lenalidomida exceden la tasa de filtración glomerular.

POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia renal: A medida que disminuye el aclaramiento de creatinina, la vida media aumenta y la eliminación del fármaco disminuye linealmente. Se debe realizar un ajuste de dosis inicial de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal según el valor del aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve no influye en la disposición de Lenalidomida. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

7 DATOS FARMACEUTICOS

7.2 Periodo de validez

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

7.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor de 30°C.

7.4 Precauciones especiales de eliminación.

Se debe tener cuidado en el manejo de lenalidomida. Las cápsulas lenalidomida no deben abrirse ni romperse. Si el polvo de lenalidomida entra en contacto con la piel, lave la piel inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si lenalidomida entra en contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

Se deben considerar los procedimientos para el manejo y la eliminación adecuados de los medicamentos contra el cáncer. Se han publicado varias directrices sobre el tema.¹ No dispensar más de un suministro de 28 días.

Reg. ISP N° F-25954/21

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por Lotus Pharmaceutical Co., Ltd. No. 30 Chenggong 1st road, Sinsing Village, Nantou, Taiwan.

Importado por Eurofarma Chile S.A., Camino a Melipilla 7073, Cerrillos, Santiago.

Distribuido por Droguería Eurofarma Chile S.A., Caupolicán 9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Santiago.