

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LENALIDOMIDA LIBRA 25 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	25 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL-PVC/PCTFE con 7 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LABORATORIO LIBRA S.A, Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1. LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A, Buenos Aires, Argentina. Producto terminado y acondicionamiento primario. 2. LABORATORIO LIBRA S.A, Montevideo, Uruguay. Acondicionamiento secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-053-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de noviembre de 2024.
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Lenalidomida	25,0 mg
Lactosa anhidra	200,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	60 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Lenalidomida Libra está indicada:

En monoterapia, en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

En terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

En combinación con dexametasona, en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Linfoma de células del manto

Lenalidomida Libra está indicada en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

### Contraindicaciones:

Mujeres embarazadas.

Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones:**

Trastornos cardiovasculares

Tromboembolismo venoso y arterial

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. En los pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente TVP y EP) que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada. En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (principalmente, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada. Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dL.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente. Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos. Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento para la eliminación segura. Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

#### Advertencia sobre el embarazo

La lenalidomida se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogeno de la lenalidomida en los seres humanos. En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

Edad  $\geq$  50 años y con amenorrea natural durante  $\geq$  1 año (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).

Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.

Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.

Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

Comprende el riesgo teratogeno esperado para el feto.

Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.

Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.

Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.

Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida. En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que la lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

Comprender el riesgo teratogeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.

Comprender que si su pareja queda embarazada mientras él toma lenalidomida o poco después de haber dejado de tomarla, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore. El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.

La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

#### Neutropenia y trombocitopenia

Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

#### Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

#### Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en terapia combinada. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo. Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

#### Función tiroidea

Se han descrito casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea.

#### Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

#### Síndrome de lisis tumoral

Debido a que la lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

#### Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

#### Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Lenalidomida Libra contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Este medicamento requiere farmacovigilancia activa, por lo que es importante la notificación ante cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ , incluyendo notificaciones aisladas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: neumonía; infección de las vías respiratorias altas; infección neutropénica; bronquitis; gripe; gastroenteritis; sinusitis; nasofaringitis; rinitis; infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas); faringitis.

Frecuentes: infección; infección del tracto urinario; infección de las vías respiratorias bajas; infección pulmonar; sepsis.

No conocida: infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: síndrome mielodisplásico; reacción de exacerbación tumoral.  
Poco frecuentes: carcinoma basocelular; carcinoma epidermoide de piel.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: neutropenia; neutropenia febril; trombocitopenia; anemia; leucopenia; linfopenia; trastorno hemorrágico.

Frecuentes: pancitopenia.

Poco frecuentes: hemólisis; anemia hemolítica autoinmune; anemia hemolítica.

No conocida: hemofilia adquirida.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad.

#### Trastornos endócrinos

Muy frecuentes: hipotiroidismo.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipopotasemia; hiperglucemia; hipocalcemia; disminución del apetito; pérdida de peso.

Frecuentes: hipomagnesemia; hiperuricemia; deshidratación; sobrecarga férrica.

#### Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: depresión; insomnio.

Poco frecuentes: pérdida de la libido.

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: parestesia; neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora); mareos; temblor; disgeusia; cefalea.

Frecuentes: ataxia; alteración del equilibrio.

#### Trastornos oculares

Muy frecuentes: cataratas; visión borrosa.

Frecuentes: disminución de la agudeza visual.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: sordera (incluida hipoacusia); tinnitus; vértigo.

#### Trastornos cardíacos

Frecuentes: fibrilación auricular; bradicardia.

Poco frecuentes: arritmia; prolongación del intervalo QT; aleteo auricular; extrasístole ventricular.

#### Trastornos vasculares

Muy frecuentes: eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar).

Frecuentes: hipotensión; hipertensión; equimosis; hematoma.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: disnea; epistaxis; tos.

Frecuentes: rinorrea.

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea; estreñimiento; dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen); náuseas; vómitos; dispepsia.

Frecuentes: hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica, y hemorragia gingival); sequedad de boca; estomatitis; disfagia.

Poco frecuentes: colitis, tiflitis.

#### Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: pruebas anormales de la función hepática.

Poco frecuentes: fallo hepático.

No conocida: fallo hepático agudo; hepatitis tóxica; hepatitis citolítica; hepatitis colestásica; hepatitis citolítica/colestásica mixta.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema (incluida dermatitis alérgica); sequedad de la piel; prurito.

Frecuentes: urticaria; hiperhidrosis; hiperpigmentación de la piel; eccema; eritema; sudoración nocturna.

Poco frecuentes: decoloración de la piel; reacción de fotosensibilidad.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: espasmos musculares; dolor óseo; dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades); artralgia; mialgia.

Frecuentes: debilidad muscular; inflamación de las articulaciones.

#### Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: insuficiencia renal (incluida aguda).

Frecuentes: hematuria; retención urinaria; incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: síndrome de Fanconi adquirido.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: disfunción eréctil.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga; astenia; pirexia; edema (incluido edema periférico); síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos).

Frecuentes: dolor torácico; letargia; escalofríos.

#### Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de la proteína C reactiva.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caídas; contusión.

#### **Posología y modo de administración:**

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia. Para todas las indicaciones descritas a continuación:

La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

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

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

#### Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT).

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el ASCT en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $< 1.0 \times 10^9/L$  y/o el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/L$ .

#### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

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

#### Etapas de reducción de la dosis

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg)*
Nivel de dosis 1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis 2	5 mg (días 1-21, cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis 3	No procede	5 mg (días 1-21, cada 28 días)
No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)		

\* Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis, si se tolera, a 15 mg por vía oral una vez al día.

#### Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis 1, una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

#### Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada*
Disminuyen a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis 1, una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

\* A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $< 1.0 \times 10^9/L$  y/o si el recuento de plaquetas es  $< 50 \times 10^9/L$ . Dosis recomendada La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los

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

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

##### Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida*	Dexametasona*
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis 1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis 2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis 3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis 4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis 5	2.5 mg	No aplica

\* Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente.

#### Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo.*
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo.

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

#### Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis 1, una vez al día.
Con cada disminución posterior a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  al comienzo de un ciclo nuevo).

Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $< 1.5 \times 10^9/L$  y/o si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/L$ .

##### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0.18 mg/kg de

melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

#### Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg*	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis 1	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis 2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
Nivel de dosis 3	2.5 mg	No aplica	0.25 mg/kg

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

#### Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis 1.
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis 1.

#### Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $< 0.5 \times 10^9/L$ *	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a neutropenia.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis 1, una vez al día.
Con cada disminución posterior a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis 1, una vez al día.

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

Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona seguido de lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

Tratamiento inicial: lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

No se debe iniciar el tratamiento con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona si el RAN es  $< 1.0 \times 10^9/L$  y/o el recuento de plaquetas es  $< 50 \times 10^9/L$ .

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. Bortezomib se debe administrar mediante inyección subcutánea (1.3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) dos veces a la semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días (24 semanas de tratamiento inicial). Tratamiento continuado: lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad

Se debe continuar la administración de lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

- Etapas de reducción de la dosis

	<b>Lenalidomida*</b>
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	2.5 mg

\* La reducción de la dosis de todos los medicamentos se puede realizar de forma independiente.

#### Trombocitopenia

<b>Cuando las plaquetas</b>	<b>Pauta recomendada</b>
Disminuyen a < 30x10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 50x10 <sup>9</sup> /L	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1, una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de 30x10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 50x10 <sup>9</sup> /L	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

- Neutropenia

<b>Cuando los neutrófilos</b>	<b>Pauta recomendada*</b>
Primero disminuyen a < 0.5x10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 1x10 <sup>9</sup> /L y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial, una vez al día.
Vuelven a ≥ 0.5x10 <sup>9</sup> /L y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1, una vez al día.
Con cada disminución posterior a < 0.5x10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 0.5x10 <sup>9</sup> /L	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

\* A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo (MM)

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $< 1.0 \times 10^9/L$  y/o si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/L$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $< 30 \times 10^9/L$ .

#### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida por vía oral una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento; y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días.

Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

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

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

#### Etapas de reducción de la dosis

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

#### • Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con ajuste de dosis.
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3), una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

#### • Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial, una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis 1, una vez al día.
Con cada disminución posterior a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1, 2 o 3), una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

## Linfoma de células del manto

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

### Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	25 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis 1	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis 2	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis 3	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis 4	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis 5	2.5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días, 5 mg en días alternos en los días de 1 al 21, cada 28 días.

#### • Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1).
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2, 3, 4 o 5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis 5.

#### • Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 1 \times 10^9/L$ durante al menos 7 días o Disminuyen a $< 1 \times 10^9/L$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38.5^\circ C$ ) o Disminuyen a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1).
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/L$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38.5^\circ C$ ) o una disminución a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2, 3, 4 o 5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis 5.

### Reacción de exacerbación tumoral

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio del médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado  $\leq 1$  y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático, de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de grado 1 y 2.

#### Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado  $\leq 2$  en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativo; o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

Lenalidomida no se debe utilizar en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años por motivos de seguridad.

##### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

##### Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores. En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes  $< 75$  años.

##### Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

El porcentaje de pacientes con mieloma múltiple de 65 años o mayores no fue significativamente diferente entre los grupos de lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

##### Linfoma de células del manto

En el caso de los pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes menores de 65 años.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

#### Mieloma múltiple y linfoma de células del manto

<b>Función renal (CLCr)</b>	<b>Ajuste de la dosis</b> (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ( $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ mL/min}$ )	10 mg una vez al día.*
Insuficiencia renal grave ( $\text{CLCr} < 30 \text{ mL/min}$ , no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día. 15 mg en días alternos.
Insuficiencia renal terminal ( $\text{CLCr} < 30 \text{ mL/min}$ , requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

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

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No hay estudios de lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

#### Forma de administración

Las cápsulas de Lenalidomida Libra deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

#### Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio in vitro con hepatocitos humanos, la lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si la lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a

transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

#### Warfarina

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

#### Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0.5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0.52%- 28.2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

#### Estatinas

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

#### Dexametasona

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

#### Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)

In vitro, la lenalidomida es un sustrato de la Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos. Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

Implante.

Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel.

Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Ligadura de trompas.

Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos.

Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (por ej. desogestrel).

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

#### Pruebas de embarazo

En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/mL bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

#### Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida.

#### Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

#### Lactancia

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

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

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

#### **Sobredosis:**

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

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AX04

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AX: Otros agentes inmunosupresores.

Mecanismo de acción:

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin- RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DD1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En las células hematopoyéticas, lenalidomida unida a cereblon incorpora a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores. La lenalidomida es un agente inmunomodulador con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas y antiinflamatorias. La lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción

La lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 y 2 horas después de administrar la dosis. La concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva (ABC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión in vitro de (<sup>14</sup>C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22.7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29.2% en voluntarios sanos. Lenalidomida está presente en el semen humano (< 0.01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

Metabolismo

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

Eliminación

La mayor parte de lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90%, con un 4% de lenalidomida eliminada en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil lenalidomida representan el 4.59% y el 1.83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado. A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

**Pacientes con enfermedad hepática**

No hay estudios suficientes en pacientes con falla hepática.

**Insuficiencia renal**

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye ( $< 50$  mL/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del ABC. El AUC aumentó aproximadamente 2.5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3.5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $> 50$  mL/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal  $< 50$  mL/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La  $C_{máx}$  fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30% del medicamento del organismo.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

El medicamento no utilizado o los materiales que hayan estado en contacto con él se deben devolver al farmacéutico para la eliminación segura de acuerdo con la normativa local.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de noviembre de 2024.