CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|---|---|
| **Nombre del producto:** | LENALIDOMIDA |
| **Forma farmacéutica:** | Cápsula |
| **Fortaleza:** | 25 mg |
| **Presentación:** | Estuche por 3 blísteres de PVC-PCTFE/AL con 7 cápsulas cada uno. |
| **Titular del Registro Sanitario, país:** | TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina. |
| **Fabricante, país**: | 1-LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Buenos Aires, Argentina. Fabricante del granel, Acondicionador primario. 2- TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario, Responsable del producto terminado. |
| **Número de Registro Sanitario:** | M-18-092-R04 |
| **Fecha de Inscripción:** | 23 de noviembre de 2018 |
| **Composición:** | |
| Cada cápsula contiene: | |
| Lenalidomida | 25,0 mg |
| Lactosa monohidratada | 285,0 mg |
| **Plazo de validez:** | 24 meses |
| **Condiciones de almacenamiento:** | Almacenar por debajo de 30 °C. |

**Indicaciones terapéuticas:**

Síndromes mielodisplásicos

LENALIDOMIDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debida a Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1- asociados con una anomalía citogenética de deleción 5q, aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

Mieloma múltiple

LENALIDOMIDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de diagnóstico reciente que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

LENALIDOMIDA en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

LENALIDOMIDA, en combinación con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Linfoma de células del manto

LENALIDOMIDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario.

Interacciones medicamentosas

Dexametasona

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

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

*In vitro*, Lenalidomida es un sustrato de la glicoprotenía P (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, 2 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.

Los estudios *in vitro* demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los trasportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 o OATP2), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 o OCT2 en humanos.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal: Se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas.

En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el clearance de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el clearance de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el clearance total de Lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un clearance de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La $C_{máx}$ 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. Se recomienda el ajuste de la

dosis inicial de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

*Pacientes de edad avanzada*: No se han realizado estudios clínicos para evaluar la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes de entre 39 y 85 años y muestran que la edad no afecta el clearance de Lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

Pacientes con enfermedad hepática: Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤1,5 x límite superior normal [LSN] o aspartato aminotransferasa [AST] >LSN y muestran que la insuficiencia hepática leve no afecta el clearance de Lenalidomida (exposición en plasma). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Pacientes pediátricos: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes menores de 18 años.

Otros factores intrínsecos: Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que el peso corporal (33- 135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen un efecto clínicamente relevante en el clearance de Lenalidomida en pacientes adultos.

Eficacia Clínica

La eficacia y la seguridad de Lenalidomida se han evaluado en cinco estudios de Fase III de MM de diagnóstico reciente, en dos estudios de Fase III de MM en recaída refractario, en un estudio de Fase III, un estudio de Fase II de SMD y en un estudio de Fase II de LCM como se describe a continuación.

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente

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

En el Estudio 1 se evaluó la seguridad y eficacia del mantenimiento con Lenalidomida en dos ensayos de Fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de 2 grupos, de grupos paralelos y controlados con placebo: GRUPO 1 y GRUPO 2.

GRUPO 1

Eran candidatos los pacientes de entre 18 y 70 años con MM activo que necesitaban tratamiento y sin progresión previa tras el tratamiento inicial.

En los 90-100 días posteriores al ASCT, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimiento con Lenalidomida o placebo. La dosis de mantenimiento fue de 10 mg una vez al día, en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días (se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses, en ausencia de toxicidad limitante de la dosis), y se continuó con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de supervivencia global (SG). En total, se aleatorizaron 460 pacientes: 231 pacientes a Lenalidomida y 229 pacientes a placebo. Las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad estaban equilibradas en ambos grupos.

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, se permitió a los pacientes del

grupo de placebo cambiar para recibir Lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad.

Los resultados de SLP al romper el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 15,5 meses) mostraron una reducción del 62 % del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en favor de la Lenalidomida (HR= 0,38; IC 95% 0,27- 0,54; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue de 33,9 meses (IC 95% NE, NE) en el grupo de Lenalidomida frente a 19,0 meses (IC 95% 16,2- 25,6) en el grupo de placebo.

Se observó un beneficio respecto a la SLP en el subgrupo de pacientes con respuesta completa (RC) y en el subgrupo de pacientes que no logró una RC.

Los resultados del estudio se presentan en la **Tabla 1**

**Tabla 1: Resumen de los datos globales de eficacia**

| | Lenalidomida (N = 231) | Placebo (N = 229) |
|---|---|---|
| **SLP evaluada por el investigador** | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC 95%)[b] | **56,9** (41,9 - 71,7) | **29,4** (20,7- 35,5) |
| HR (IC 95%)[c] ; valor p | **0,61** (0,48- 0,76); <0,001 | |
| **SLP2[e]** | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP2, meses (IC 95%)[b] | **80,2** (63,3- 101,8) | **52,8** (41,3- 64,0) |
| HR (IC 95%)[c] ; valor p | **0,61** (0,48- 0,78); <0,001 | |
| **Supervivencia global** | | |
| Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC 95%)[b] | **111,0** (101,8- NE) | **84,2** (71,0- 102,7) |
| SG a 8 años, % (EE) | 60,9 (3,78) | 44,6 (3,98) |
| HR (IC 95%)[c]; valor p[d] | **0,61** (0,46- 0,81); <0,001 | |
| **Seguimiento** | | |
| Mediana[f] (mín., máx.), meses: todos los pacientes que | **81,9** (0,0; 119,8) | **81,0** (4,1; 119,5) |

IC = intervalo de confianza; HR = *Hazard Ratio*; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; EE = error estándar;

a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

b El IC 95% sobre la mediana.

c Basada en el modelo de riesgos proporcionales Cox que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento indicados.

d El valor p se basa en el test de rangos logarítmicos (log-rank) no estratificado de las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier entre los

grupos de tratamiento indicados.

e Variable exploratoria (SLP2). La Lenalidomida administrada a los sujetos del grupo de placebo que pasaron antes de la progresión de la enfermedad, cuando se rompió el ciego, no se consideró un tratamiento de segunda línea.

f Mediana de seguimiento tras el ASCT en todos los sujetos que sobrevivieron.

GRUPO 2

Fueron candidatos los pacientes <65 años en el momento del diagnóstico que se habían sometido a un ASCT y habían alcanzado una respuesta de enfermedad estable, al menos, en el momento de la recuperación hematológica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimiento con Lenalidomida o placebo (10 mg una vez al día en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días, se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis) tras 2 etapas de consolidación con Lenalidomida (25 mg/día, en los días 1-21 de un ciclo de 28 días). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal fue la SLP definida desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de SG. En total, se aleatorizaron 614 pacientes: 307 pacientes a Lenalidomida y 307 pacientes a placebo.

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, los pacientes a los que se administraba placebo no cambiaron a tratamiento con Lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. Se interrumpió el grupo de Lenalidomida, como medida proactiva de seguridad, tras observar un desequilibrio de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP).

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 31,4 meses) demostraron una reducción del 48% del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en favor de la Lenalidomida (HR = 0,52; IC 95% 0,41- 0,66; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC 95% 35,7- 42,4) en el grupo de Lenalidomida frente a 22,8 meses (IC 95% 20,7- 27,4) en el grupo de placebo. El beneficio de SLP fue inferior en el subgrupo de pacientes con RC que en el subgrupo de pacientes que no lograron una RC.

La SLP actualizada (seguimiento de 96,7 meses) sigue mostrando un beneficio en la SLP: HR = 0,57 (IC 95% 0,47- 0,68; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue de 44,4 meses (IC 95% 39,6- 52,0) en el grupo de Lenalidomida frente a 23,8 meses (IC 95% 21,2- 27,3) en el grupo de placebo. Para la SLP2, la HR observada fue de 0,80 (IC 95% 0,66- 0,98; p = 0,026) para Lenalidomida frente a placebo. La mediana de la SLP2 global fue de 69,9 meses (IC 95% 58,1- 80,0) en el grupo de Lenalidomida frente a 58,4 meses (IC 95% 51,1- 65,0) en el grupo de placebo. Para la SG, la HR observada fue de 0,90 (IC 95% 0,72- 1,13; p = 0,355) para Lenalidomida frente a placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 105,9 meses (IC 95% 88,8- NE) en el grupo de Lenalidomida frente a 88,1 meses (IC 95% 80,7- 108,4) en el grupo de placebo.

Mieloma Múltiple

Lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que no son candidatos para un trasplante de células madre

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, de Fase III multicéntrico de 3 grupos (Estudio 2) para comparar la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes de 65 años o más o, si eran menores de 65 años, que no fueran candidatos para recibir un trasplante de células madre por su negativa a someterse a dicho trasplante, o porque por razones de costo o de cualquier otro tipo, el trasplante de células madre no estuviera disponible para el paciente. El estudio (Estudio 8) comparó Lenalidomida y dexametasona (Ld) administradas durante 2 períodos de tiempo diferente (es decir hasta la progresión de la enfermedad [grupo Ld] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Ld18]) frente a melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de 12 ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes se estratificaron en la aleatorización según la edad (≤75 años versus >75 años), el estadío (estadíos I y II versus estadío III de ISS [por sus siglas en inglés, *International Staging System]*), y el país.

Los pacientes de los grupos Ld y Ld 18 recibieron Lenalidomida 25 mg una vez al día los días 1 a 21 de ciclos de 28 días conforme al grupo del protocolo. La dexametasona se administró en dosis de 40 mg una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes >75 años, la dosis inicial de dexametasona fue de 20 mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis inicial y los regímenes de Ld y Ld 18 se ajustaron según la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, aspirina a dosis baja) durante el estudio.

La variable principal de eficacia del estudio fue la SLP. En total, 1623 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Ld, 541 pacientes aleatorizados a Ld18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos. En general, los sujetos del estudio tenían enfermedad en estadio avanzado: de la población total del estudio, el 41 % estaba en el estadío III del ISS y el 9 % tenía insuficiencia renal grave (clearance de creatinina [CLcr] <30 ml/min). La mediana de la edad fue de 73 años en los 3 grupos.

En un análisis actualizado de la SLP, SLP2 y SG en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses, los resultados del estudio se presentan en la **Tabla 2.**

**Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia.**

| | **Ld (N = 535)** | **Ld 18 (N = 541)** | **MPT (N = 547)** |
|---|---|---|---|
| **SLP evaluada por el investigador (meses)** | | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC 95%)[b] | 26,0 (20,7- 29,7) | 21,0 (19,7- 22,4) | 21,9 (19,8- 23,9) |
| HR (IC 95%)[c]; valor de p[d] | | | |
| Ld vs MPT | 0,69 (0,59- 0,80); <0,001 | | |
| Ld vs Ld 18 | 0,71 (0,61- 0,83); <0,001 | | |
| Ld 18 vs MPT | 0,99 (0,86- 1,14); 0,866 | | |
| **SLP2[e] (meses)** | | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP2, meses (IC 95%)[b] | 42,9 (38,1- 47,4) | 40,0 (36,2- 44,2) | 35,0 (30,4- 37,8) |
| HR (IC 95 %)[c]; valor p[d] | | | |
| Ld vs MPT | 0,74 (0,63- 0,86); <0,001 | | |
| Ld vs Ld 18 | 0,92 (0,78- 1,08); 0,316 | | |
| Ld 18 vs MPT | 0,80 (0,69- 0,93); 0,004 | | |
| **Supervivencia global (meses)** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC 95%)[b] | 58,9 (56,0- NE) | 56,7 (50,1- NE) | 48,5 (44,2- 52,0) |
| HR (IC 95%)[c]; valor p[d] | | | |
| Ld frente a MPT | 0,75 (0,62- 0,90); 0,002 | | |
| Ld frente a Ld18 | 0,91 (0,75- 1,09); 0,305 | | |
| Ld18 frente a MPT | 0,83 (0,69- 0,99); 0,034 | | |
| Seguimiento (meses) | | | |
| Mediana[f] (mín., máx.): todos los pacientes | 40,8 (0,0- 65,9) | 40,1 (0,4- 65,7) | 38,7 (0,0- 64,2) |
| **Respuesta del mieloma, n (%)[g]** | | | |
| RC | 81 (15,1) | 77 (14,2) | 51 (9,3) |
| RPMB | 152 (28,4) | 154 (28,5) | 103 (18,8) |
| RP | 169 (31,6) | 166 (30,7) | 187 (34,2) |
| Respuesta global: RC, RPMB, RP | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| **Duración de la respuesta (meses)[h]** | | | |
| Mediana[a] (IC 95%)[b] | 35,0 (27,9- 43,4) | 22,1 (20,3- 24,0) | 22,3 (20,2- 24,9) |

AMT = Tratamiento contra el mieloma (por sus siglas en inglés, antimyeloma theraphy); IC = intervalo de confianza;

RC = respuesta completa; d = dexametasona a dosis bajas; HR = razón de riesgo [por sus siglas en inglés, *Hazard Ratio*]; IMWG = Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma (por sus siglas en inglés, *International Myeloma Working Group*); IRAC = Comité independiente de adjudicación de la respuesta (por sus siglas en inglés, *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalán; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; P = prednisona; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; L=lenalidomida; Ld = Ld administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Ld18 = Ld administradas durante ≥18 ciclos; EE = error estándar; T = talidomida; RPMB = respuesta parcial muy buena.

a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

b El IC 95% sobre la mediana.

c Basada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento indicados.

d El valor p se basa en la prueba de rangos logarítmicos no estratificada de las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos de tratamiento indicados.

e Variable de evaluación exploratoria (SLP2)

f La mediana es la estadística de una única variable sin ajustar por la censura.

g Mejor evaluación de la respuesta adjudicada durante la fase de tratamiento del estudio (para las definiciones de cada categoría de respuesta; fecha de corte de los datos = 24 de mayo de 2013).

Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de terapia de mantenimiento en monoterapia en pacientes no candidatos para trasplante

Se evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 3 grupos (Estudio 3) en pacientes de 65 años o más con una creatinina sérica <2,5 mg/dl. El estudio comparó Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPL) con o sin mantenimiento con Lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad frente a la administración de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad (≤75 años frente a >75 años) y el estadío (estadíos I y II frente al estadío III del ISS).

Este estudio investigó el uso del tratamiento combinado de MPL (0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; y 10 mg/día de Lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días) como tratamiento de inducción, hasta 9 ciclos. Los pacientes que finalizaron 9 ciclos o que no pudieron finalizar 9 ciclos por motivos de intolerancia pasaron a la terapia de mantenimiento comenzando con 10 mg de Lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia del estudio fue la SLP. En total, 459 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 152 pacientes aleatorizados a MPL+L, 153 pacientes aleatorizados a MPL+p y 154 pacientes aleatorizados a MPp+p. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos. Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en cada grupo presentaban las siguientes características: estadío III del ISS, y Clcr <60 ml/min. La mediana de edad fue de 71 años en los grupos de MPL+L y MPL+p y de 72 años en el grupo de MPp+p.

En un análisis de la SLP, SLP2 y SG en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 62,4 meses, los resultados del estudio se presentan en la **Tabla 3.**

**Tabla 3. Resumen de los datos globales de eficacia**

| | MPL+L **(N = 152)** | MPL+p **(N = 153)** | MPp+p **(N = 154)** |
|---|---|---|---|
| **SLP evaluada por el investigador − (meses)** | | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC | 27,4 (21,3- 35,0) | 14,3 (13,2- 15,7) | 13,1 (12,0- |
| HR (IC 95%); valor p | | | |
| MPL+L frente a MPp+p | 0,37 (0,27- 0,50); <0,001 | | |
| MPL+L frente a MPL+p | 0,47 (0,35- 0,65); <0,001 | | |
| MPL+p frente a MPp+p | 0,78 (0,60- 1,01); 0,059 | | |
| **SLP2 − (meses) ¤** | | | |
| Mediana[a] de tiempo de SLP2, meses (IC | 39,7 (29,2- 48,4) | 27,8 (23,1- 33,1) | 28,8 (24,3- |
| HR (IC 95%); valor p | | | |
| MPL+L frente a MPp+p | 0,70 (0,54- 0,92); 0,009 | | |
| MPL+L frente a MPL+p | 0,77 (0,59- 1,02); 0,065 | | |
| MPL+p frente a MPp+p | 0,92 (0,71- 1,19); 0,051 | | |
| **Supervivencia global (meses)** | | | |
| Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC 95%) | 55,9 (49,1- 67,5) | 51,9 (43,1- 60,6) | 53,9 (47,3- 64,2) |
| HR (IC 95%); valor p | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| MPL+L frente a MPp+p | 0,95 (0,70- 1,29); 0,736 | | |
| MPL+L frente a MPL+p | 0,88 (0,65- 1,20); 0,43 | | |
| MPL+p frente a MPp+p | 1,07 (0,79- 1,45); 0,67 | | |
| Seguimiento (meses) | | | |
| Mediana (mín., máx.): todos los pacientes | 48,4 (0,8- 73,8) | 46,3 (0,5- 71,9) | 50,4 (0,5- 73,3) |
| **Respuesta al mieloma evaluada por el investigador n (%)** | | | |
| RC | 30 (19,7) | 17 (11,1) | 9 (5,8) |
| RP | 90 (59,2) | 99 (64,7) | 75 (48,7) |
| Enfermedad estable (EE) | 24 (15,8) | 31 (20,3) | 63 (40,9) |
| Respuesta no estimable (NE) | 8 (5,3) | 4 (2,6) | 7 (4,5) |
| **Duración de la respuesta evaluada por el** | | | |
| Mediana[a] (IC 95%) | 26,5 (19,4- 35,8) | 12,4 (11,2- 13,9) | 12,0 (9,4- 14,5) |

IC= intervalo de confianza; RC= respuesta completa; HR= razón de riesgo [*hazard ratio*]; M= melfalán; NE= no estimable; SG =supervivencia global; p= placebo; P= prednisona; EP= enfermedad progresiva; RP= respuesta parcial; L= lenalidomida; EE= enfermedad estable; RPMB= respuesta parcial muy buena.

[a] La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier

¤La SLP2 (variable de evaluación exploratoria) se definió para todos los pacientes (intención de tratar, ITT por sus siglas en inglés, *Intention To Treat*) como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento contra el mieloma de 3ª línea o la muerte de todos los pacientes aleatorizados

Estudios de soporte sobre Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente

Se realizó un estudio de Fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico (Estudio 4) en 445 pacientes con MM de diagnóstico reciente; 222 pacientes fueron aleatorizados al grupo de Lenalidomida/dosis bajas de dexametasona y 223 fueron aleatorizados al grupo de Lenalidomida/dosis estándar de dexametasona. Los pacientes aleatorizados al grupo de Lenalidomida/dosis estándar de dexametasona recibieron 25 mg de Lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más 40 mg de dexametasona al día los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 cada 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes aleatorizados al grupo de Lenalidomida/dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg de Lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona al día los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días. En el grupo de Lenalidomida/dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1 %) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3 %) del grupo de Lenalidomida/dosis estándar de dexametasona.

En un análisis *post hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de Lenalidomida/dosis bajas de dexametasona (6,8 %, 15/220) en comparación con el grupo de Lenalidomida/dosis estándar de dexametasona (19,3 %, 43/223), en la población de pacientes con MM de diagnóstico reciente, con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas. Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la SG a favor de Lenalidomida/dosis bajas de dexametasona tiende a disminuir.

Mieloma Múltiple con al menos un tratamiento previo

Dos ensayos Fase III (Estudio 5 y Estudio 6) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con Lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con MM que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6 % de los 704 pacientes evaluados en los ensayos del Estudio 5 y Estudio 6, así como un 45,6 % de los 353 pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con Lenalidomida/dexametasona (Ld) tomaron 25 mg de Lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días del 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (pd) tomaron 1 cápsula de placebo en los días del 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12, y del 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el Estudio 5 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con Ld, y 176 en el tratado con pd. En el Estudio 6 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con Ld, y 175 en el tratado con pd.

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (*Performance Status*) según la escala ECOG (por sus siglas en inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos.

Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p<0,00001$) del tratamiento con Ld frente al tratamiento con pd para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP (mediana de duración del seguimiento de 98,0 semanas). Las tasas de respuesta completa y de respuesta global en el grupo tratado con Ld también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con pd en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo pd recibieran el tratamiento con la combinación Ld.

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la **Tabla 4** se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este período de seguimiento, de los Estudio 5 y Estudio 6 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95% 44,3- 73,1) en los pacientes tratados con Ld (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95% 17,7- 20,3) en los pacientes tratados con pd (n=351). La mediana de SLP fue de 48,1 semanas (IC 95% 36,4- 62,1) en los pacientes tratados con Ld, en comparación con 20,0 semanas (IC 95% 16,1- 20,1) en los pacientes tratados con pd. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para Ld y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para pd. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con Ld permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con pd. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de SG en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95% 145,1- 192,6) en los pacientes tratados con Ld, en comparación con 136,4 semanas (IC 95% 113,1- 161,7) en los pacientes tratados con pd. A pesar del hecho de que

170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con pd recibieron Lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con Ld en relación con el grupo tratado con pd (HR = 0,833; IC 95% 0,687- 1,009, p = 0,045).

**Tabla 4. Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del período de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los Estudio 5 y Estudio 6**

| **Variable de evaluación** | **Ld (n = 353)** | **pd (n = 351)** | |
|---|---|---|---|
| **Tiempo a evento** | | | **HR (IC 95%), valor de p**[a] |
| Mediana de tiempo a progresión | 60,1 (44,3- 73,1) | 20,1 (17,7- 20,3) | 0,350 (0,287- 0,426), p <0,001 |
| Mediana de supervivencia libre de progresión (IC | 48,1 (36,4- 62,1) | 20,0 (16,1- 20,1) | 0,393 (0,326- 0,473), p <0,001 |
| Mediana de supervivencia global (IC 95%), semanas | 164,3 (145,1-192,6) | 136,4 (113,1-161,7) | 0,833 (0,687- 1,009), p = 0,045 |
| Supervivencia global a 1 | 82% | 75% | |
| **Tasa de respuestas** | | | **(IC 95 %), valor de p**[b] |
| Respuesta global (n, %) | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 (3,97- 7,71), p <0,001 |
| | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 (3,13- 11,80), p <0,001 |

a: Prueba de rangos logarítmicos (*log rank*) bilateral que compara las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento.

b: Prueba de chi cuadrado bilateral con corrección de la continuidad.

Síndromes Mielodisplásicos (SMD***)***

Se evaluó la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusión en SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con una anomalía citogenética de 5q en aislamiento o con anomalías citogenéticas adicionales, en dos estudios principales: un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres grupos, de dos de Lenalidomida oral (10mg y 5 mg) frente a placebo (Estudio 7) y en un estudio de Fase II, abierto, de grupo único, multicéntrico de Lenalidomida (10mg) (Estudio 8).

Los resultados que se muestran a continuación representan a la población por intención de tratar estudiada en los estudios 7 y 8; los resultados de la subpoblación con deleción (5q) aislada se muestran por separado.

En el estudio 7, en el que se aleatorizaron 205 pacientes en partes iguales a recibir Lenalidomida 10 mg, 5 mg o placebo, el análisis principal de eficacia consistió en una comparación de las tasas de respuesta de independencia transfusional de los grupos de 10 mg y 5 mg de Lenalidomida frente al grupo de placebo (fase a doble ciego de 16 a 52 semanas y fase abierta de hasta 156 semanas en total). Los pacientes que no mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas tuvieron que suspender el tratamiento. Los pacientes que mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor pudieron continuar el tratamiento hasta la recidiva eritroide, la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A los pacientes que inicialmente recibieron placebo o 5 mg de Lenalidomida y no alcanzaron al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas de tratamiento, se les permitió cambiar de placebo a 5 mg de

Lenalidomida o continuar el tratamiento con Lenalidomida a una dosis mayor (de 5 mg a 10 mg).

En el estudio 3, en el que 148 pacientes recibieron Lenalidomida a una dosis de 10 mg, el análisis principal de eficacia consistió en una evaluación de la eficacia de los tratamientos con Lenalidomida en alcanzar una mejoría hematopoyética en los sujetos con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1.

**Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia – Estudio 7 (fase doble ciego) y Estudio 8,**

**población por intención de tratar**

| **Variable de evaluación** | **Estudio 7** | | | **Estudio 8** |
|---|---|---|---|---|
| | **10 mg†** | **5 mg††** | **Placebo*** | **10 mg** |
| Independencia transfusional (≥182 | 38 (55,1%) | 24 (34,8%) | 4 (6,0%) | 86 (58,1%) |
| Independencia transfusional (≥56 # | 42 (60,9%) | 33 (47,8%) | 5 (7,5%) | 97 (65,5%) |
| Mediana del tiempo hasta la independencia transfusional | 4,6 | 4,1 | 0,3 | 4,1 |
| Mediana de la duración de la independencia transfusional | NA∞ | NA | NA | 114,4 |
| Mediana del aumento en Hb, g/dl | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

† Sujetos tratados con 10 mg de Lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días

†† Sujetos tratados con 5 mg de Lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días

* La mayoría de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a doble ciego debido a la falta de eficacia después de

16 semanas de tratamiento antes de entrar en la fase abierta

#Asociada a un aumento en Hb de ≥1 g/dl

∞ No alcanzada (es decir, no se alcanzó la mediana)

En el Estudio 7, una proporción significativamente mayor de pacientes con SMD alcanzaron la variable principal de independencia transfusional (>182 días) en el grupo de 10 mg de Lenalidomida en comparación con placebo (el 55,1 % frente al 6,0 %). Entre los 47 pacientes con una anomalía citogenética de deleción (5q) aislada y tratados con 10 mg de Lenalidomida, 27 pacientes (57,4 %) alcanzaron independencia transfusional (IT) de eritrocitos.

La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional en el grupo de 10 mg de Lenalidomida fue de 4,6 semanas. La mediana de la duración de la IT no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque debe superar los 2 años para los sujetos tratados con Lenalidomida.

La mediana del aumento en hemoglobina (Hb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl.

Otras variables de evaluación del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0 % y 24,0 % de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Los resultados de la

respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos de la variable principal y a favor del tratamiento con Lenalidomida en comparación con placebo.

En Estudio 8, una proporción grande de pacientes con SMD alcanzaron IT (>182 días) con 10 mg de Lenalidomida (58,1 %). La mediana del tiempo hasta la IT fue de 4,1 semanas. La mediana de la duración de la IT fue de 114,4 semanas. La mediana del aumento en Hb fue de 5,6 g/dl. Se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 40,9 % y 30,7 % de los sujetos, respectivamente.

Una proporción mayor de pacientes incluidos en el Estudio 8 (72,9 %) y el Estudio 7 (52,7 %) había recibido previamente estimulantes eritropoyéticos.

Linfoma de Células del Manto

Se evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en pacientes con Linfoma de Células del Manto en un estudio de Fase II, multicéntrico, aleatorizado y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes refractarios a su último esquema de tratamiento o que habían presentado de una a tres recaídas (Estudio 9).

Participaron pacientes de al menos 18 años con LCM histológicamente documentado y con enfermedad medible mediante tomografía computada (TC). Los pacientes tenían que haber recibido un tratamiento previo adecuado con al menos una pauta previa de quimioterapia combinada. Además, los pacientes no podían ser candidatos para recibir quimioterapia intensiva y/o trasplante en el momento de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 al grupo de Lenalidomida o al grupo de control. Se eligió el tratamiento de elección del investigador antes de la aleatorización y consistió en clorambucilo, citarabina, rituximab, fludarabina o gemcitabina en monoterapia.

Se administró Lenalidomida a una dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día durante los primeros 21 días (día 1 a día 21) de ciclos repetidos de 28 días hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían que recibir una dosis inicial de Lenalidomida menor, 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema.

Las características demográficas basales fueron comparables entre el grupo de Lenalidomida y el grupo de control. En ambas poblaciones de pacientes la mediana de edad fue de 68,5 años y la proporción hombre/mujer fue comparable. El estado funcional de la escala ECOG fue comparable entre ambos grupos, así como el número de tratamientos previos. La variable principal de eficacia del Estudio 9 fue la SLP.

El Comité Independiente de Revisión evaluó los resultados de eficacia para la población por intención de tratar (ITT) y se presentan en la siguiente **Tabla 6**.

**Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia – Estudio 9, población por intención de Tratar**

| | **Grupo de Lenalidomida** | **Grupo de control** N = 84 |
|---|---|---|
| **SLP** | | |
| **SLP, mediana**[a] (IC 95%)[b] (semanas) | 37,6 (24,0; 52,6) | 22,7 (15,9; 30,1) |
| **HR secuencial** (IC del 95%)[e] | 0,61 (0,44; 0,84) | |
| | 0,004 | |
| **Respuesta**[a], n (%) | 8 (4,7) | 0 (0,0) |

| | | |
|---|---|---|
| Respuesta parcial (RP)<br>Enfermedad estable (EE)[b]<br>Enfermedad progresiva | 60 (35,3)<br>50 (29,4)<br>34 (20,0) | 9 (10,7)<br>44 (52,4)<br>26 (31,0) |
| **TRG (RC, RCn, RP)**, n (%) (IC 95%)[c] | 68 (40,0) (32,58- 47,78)<br>< 0,001 | 9 (10,7)[d] (5,02- 19,37) |
| **TRC (RC, RCn)**, n (%) (IC 95%)[c] | 8 (4,7) (2,05- 9,06)<br>0,043 | 0 (0,0) (95,70- 100,00) |
| **Duración de la respuesta, mediana**[a] (IC 95%) (semanas) | 69,6 (41,1- 86,7) | 45,1 (36,3- 80,9) |
| **Supervivencia global**<br>**HR** (IC 95 %)[c] | 0,89 (0,62- 1,28)<br>0,520 | |

IC= intervalo de confianza; TRC= tasa de respuesta completa; CR= respuesta completa; CRn= respuesta completa no confirmada; CMD=Comité de Monitorización de Datos; ITT= intención de tratar; HR= *hazard ratio*; KM= Kaplan-Meier; MIPI= índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto; NA= no aplicable; TRG= tasa de respuesta global; EP= enfermedad progresiva; SLP=supervivencia libre de progresión; PR= respuesta parcial; TCM= trasplante de células madre; EE enfermedad estable; SE= error estándar.

a La mediana se basó en la estimación de Kaplan-Meier.

b El rango se calculó como los IC del 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia.

c La media y la mediana son las estadísticas de una única variable sin ajustar por la censura.

d Las variables de estratificación incluyeron el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis (<3 años y ≥3 años), tiempo desde el último tratamiento sistémico previo para el linfoma hasta la primera dosis (<6 meses y ≥6 meses), TCM previo (sí o no) y MIPI basal (riesgo bajo, intermedio y alto).

e La prueba secuencial se basó en una media ponderada de la estadística de una prueba de rangos logarítmicos utilizando la prueba de rangos logarítmicos no estratificada para el aumento del tamaño de la muestra y la prueba de rangos logarítmicos no estratificada del análisis principal.

Las ponderaciones se basan en los efectos observados en el momento en que se celebró la tercera reunión del CMD y se basaron en la diferencia entre los efectos observados y los efectos esperados en el momento del análisis principal. Se presentan el HR secuencial y el IC del 95 % correspondiente.

En la población ITT del Estudio 9 hubo, en general, un aumento evidente en el número de muertes en las primeras 20 semanas en el grupo de Lenalidomida, 22/170 (13 %) frente a 6/84 (7 %) en el grupo de control. En los pacientes con una carga tumoral elevada las cifras correspondientes eran 16/81 (20 %) y 2/28 (7 %) (Ver ADVERTENCIAS***)***.

**Contraindicaciones:**

Lenalidomida está contraindicada en los siguientes casos:

Mujeres embarazadas.

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron Lenalidomida durante el embarazo. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno en seres humanos.

Mujeres en edad fértil, si no cumplen con el Programa de Prevención de Embarazo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones:**

Insuficiencia renal

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad y para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en los que realizan diálisis (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/ citolítica mixta. 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.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorear 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 a insuficiencia hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con MM son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con Lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente controlados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, cefalea, diarrea) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

En raras ocasiones se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por HBV. Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo

en la prueba de infección por HBV, se recomienda consultar a un infectólogo. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados por el HBV, incluidos los que tenga un resultado anti-HBc positivo, pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben controlar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV durante el tratamiento.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes de más de 75 años, estadio III del ISS, estado funcional de la escala ECOG ≤2 o CLcr <60 ml/min cuando se administra Lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar Lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG ≤2 o el CLcr <60 ml/min.

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.

Función tiroidea

Se han descripto casos de hipotiroidismo y de hipertiroidismo. Se recomienda un control de la basal y periódico de la función tiroidea durante el tratamiento con Lenalidomida.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con 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 MM de nuevo diagnóstico.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

Debido a que Lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han observado casos de SLT y reacción de exacerbación tumoral (RET) con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y poca frecuencia en pacientes con linfomas que fueron tratados con Lenalidomida. Se informaron casos mortales de SLT durante el tratamiento con Lenalidomida. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar Lenalidomida en estos pacientes y se los debe vigilar estrechamente -especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis. Se han descripto casos raros de SLT en pacientes con MM tratados con Lenalidomida y ningún caso en pacientes con SMD tratados con Lenalidomida.

Carga tumoral

Linfoma de células del manto

No está recomendado el uso de Lenalidomida para el tratamiento de pacientes con una carga tumoral elevada si hay otras opciones terapéuticas disponibles.

Muerte temprana

En el Estudio 2 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada presentan mayor riesgo de muerte temprana; hubo 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de Lenalidomida y 2/28 (7 %) en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (40 %) y 6/28 (21 %) (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Riesgo potencial de defectos de nacimiento

No utilizar Lenalidomida durante el embarazo. Lenalidomida, un análogo de talidomida, provocó anomalías en las extremidades en un estudio del desarrollo en monos. Talidomida es una conocida sustancia activa teratogénica humana que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales en humanos. Si Lenalidomida se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos o la muerte del bebé nonato. Las pacientes mujeres en edad reproductiva deben ser advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Lenalidomida. Se deben obtener pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos o abstenerse, en forma continua, de contacto sexual heterosexual durante el tratamiento con Lenalidomida y cuatro semanas después. Los pacientes varones deberán utilizar preservativo. Si ocurre embarazo durante el tratamiento, se deberá discontinuar la droga inmediatamente.

Advertencia sobre el embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver *PRECAUCIONES*). Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno en seres humanos.

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. El 80% de los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos con deleción del 5q requirieron una reducción/ retraso de la dosis durante el estudio principal. El 34% de los pacientes requirieron una segunda reducción/ retraso de la dosis. Se observó toxicidad hematológica de grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio. Los pacientes en tratamiento de Síndromes Mielodisplásicos con deleción del 5q deben realizarse monitoreos semanales de los hemogramas completos durante las primeras 8 semanas de tratamiento y por lo menos una vez al mes de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de productos hematológicos de soporte y/o factores de crecimiento (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)*

Tromboembolia venosa y arterial

Lenalidomida demostró un incremento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), así como riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Lenalidomida y dexametasona. Se aconseja que los pacientes y médicos estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolia. Se debe indicar a los pacientes que busquen asistencia médica si presentan síntomas tales como falta de aire, dolor de pecho, o hinchazón de brazos o piernas. La decisión de adoptar medidas profilácticas debe tomarse cuidadosamente después de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Lenalidomida se encuentra bajo un Plan de Minimización de Riesgos. Ante posibles situaciones de exposición fetal a la droga o reacciones adversas, usted puede contactar a Laboratorio TUTEUR al 5787-2222 int. 273 o comunicarse con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al 0800-333-1234.

Toxicidad embriofetal

Todas las mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia confiable de que la paciente no tiene capacidad para procrear.

La capacidad de gestación debe ser determinada por un especialista en ginecología. Los criterios orientativos iniciales serían:

Criterios para definir a las mujeres sin capacidad de procrear:

Una paciente mujer o una pareja femenina de un paciente varón se considera que tiene el potencial de procrear, a menos que se cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

Edad mayor a 50 años y fisiológicamente amenorreica por más de 1 año.*

Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un especialista en ginecología.

Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.

Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

(*La amenorrea causada por terapia contra el cáncer o durante la lactancia no descarta posibilidad de gestación).

Asesoramiento

Para mujeres con capacidad de procrear, Lenalidomida está contraindicada a menos que cumpla todas las siguientes condiciones:

Entiende el riesgo teratogénico esperado para el feto.

Entiende la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, a lo largo de toda la duración del tratamiento, interrupciones de la dosis y 4 semanas después de finalizado de tratamiento.

Incluso si una mujer en edad fértil presenta amenorrea, deberá seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.

Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.

Debe estar informada y entender las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe un riesgo de embarazo.

Entiende la necesidad de iniciar el tratamiento anticonceptivo tan pronto como Lenalidomida es indicada, luego de una prueba de embarazo negativa.

Comprende la necesidad y acepta realizar las pruebas de embarazo cada cuatro semanas, excepto en el caso de ligadura de trompas de eficacia confirmada.

Reconoce que ella comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Lenalidomida.

El médico que prescribe Lenalidomida 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.

Para los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles extremadamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en semen humano 3 días después de interrumpir la droga en individuos sanos (ver FARMACOCINÉTICA). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con tiempo de eliminación prolongada como aquellos con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida deben cumplir las siguientes condiciones:

Comprender el riesgo teratogénico esperado relacionado con actividad sexual con una mujer embarazada, o una mujer en edad fértil.

Entender la necesidad del uso de preservativo a lo largo de la duración del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 4 semanas después de la interrupción del tratamiento si mantienen actividad sexual con una mujer embarazada o una mujer en edad

fértil que no utilice un anticonceptivo eficaz, incluso cuando el varón se haya sometido a una vasectomía.

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.

No deben donar semen.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces diferentes, incluyendo al menos uno altamente eficaz, desde 4 semanas antes, durante y hasta 4 semanas después de la terapia con Lenalidomida, e incluso en caso de interrupción de dosis, a menos que la paciente se comprometa a la abstinencia absoluta y continua confirmada en base mensual. Si no dispone de métodos anticonceptivos eficaces, la paciente deberá remitirse a un médico adecuadamente entrenado para asesoramiento en anticoncepción, a fin de que pueda iniciar este tipo de métodos anticonceptivos.

Los siguientes pueden ser considerados ejemplos de métodos de anticoncepción altamente eficaces:

Implante

Sistema intrauterino de liberación de Levonorgestrel (SIL)

Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Ligadura de trompas.

Actividad sexual únicamente con una pareja masculina vasectomizada. La vasectomía deberá ser confirmada por dos análisis de semen negativos.

Píldoras inhibidoras de la ovulación conteniendo sólo progestágenos (es decir, desogestrel).

Otros métodos anticonceptivos eficaces incluyen uso de preservativo, diafragma o capuchón cervical.

Debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con MM que reciben Lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con MM, SMD y con LCM que toman Lenalidomida en monoterapia, no se recomiendan las píldoras anticonceptivas orales combinadas (ver PRECAUCIONES - Interacciones). Si una paciente está utilizando actualmente anticoncepción oral combinada, la paciente deberá cambiar a uno de los métodos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso continúa durante 4 a 6 semanas después de discontinuar los anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede reducirse durante el cotratamiento con dexametasona.

Los implantes y los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel están asociados con un mayor riesgo de infección en el momento de la inserción y de sangrado vaginal irregular. Deben considerarse antibióticos profilácticos, particularmente en pacientes con neutropenia.

Los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre por lo general no se recomiendan debido a los riesgos potenciales de infección en el momento de la inserción y la pérdida de sangre menstrual, que puede comprometer a 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. 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 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 métodos anticonceptivos eficaces 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*:* Durante el tratamiento, se debe repetir una prueba de embarazo bajo supervisión médica cada 4 semanas, 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. En caso de que la paciente no tenga un período menstrual, o si presenta alguna anormalidad en la prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, deberá realizarse una prueba de embarazo.

Si ocurre un embarazo, debe discontinuarse el tratamiento de inmediato, debe informarse a Laboratorio TUTEUR y a la ANMAT, y se deberá derivar al paciente a un especialista en toxicidad reproductiva.

Instrucción a pacientes

El médico deberá brindar información completa sobre el riesgo teratogénico esperado y las medidas de prevención de embarazo estrictas tal como se especifica en el Programa de Prevención de Embarazo, a la mujer de maternidad potencial y, cuando corresponda, a los pacientes masculinos.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con Lenalidomida y dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Toxicidad hematológica: Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con fórmula 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 LCM 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.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

La administración concomitante de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Las reacciones adversas en el GRUPO 1 incluyeron eventos notificados después de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ ASCT), así como eventos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los eventos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento.

En el GRUPO 2, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

En general, se observó neutropenia de grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los 2 estudios que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el GRUPO 1 y el 16,4 % frente al 0,7 % en el GRUPO 2, respectivamente). Se notificaron casos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en el GRUPO 1 y el 2,4 % de los pacientes en el GRUPO 2, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el GRUPO 1 y el 0,3 % frente al 0 % en el GRUPO 2, respectivamente). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten, podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los estudios que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 37,5 % frente al 30,3 % en el GRUPO 1 [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] y el 13,0 % frente al 2,9 % en el GRUPO 2, respectivamente).

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidos petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Se observó neutropenia de grado 4 en menor medida en los grupos de Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Ld [tratamiento continuo] y Ld18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT), ver REACCIONES ADVERSAS). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona Ld y Ld18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de MPT (ver REACCIONES ADVERSAS)**.**

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Ld y Ld18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de Lenalidomida con melfalán y prednisona en ensayos clínicos de pacientes con MM de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con melfalán, prednisona y Lenalidomida seguido de Lenalidomida [MPL+L] y melfalán, prednisona y Lenalidomida seguido de placebo [MPL+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver REACCIONES ADVERSAS). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPL+L/MPL+p en

comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p, (ver REACCIONES ADVERSAS)

La combinación de Lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con MM se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4 % en los pacientes tratados con MPL+L/MPL+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPp+p; (ver REACCIONES ADVERSAS)*.*

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de Lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM con al menos un tratamiento previo se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona (ver REACCIONES ADVERSAS). En los pacientes tratados con Lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona; (ver REACCIONES ADVERSAS).

La combinación de Lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los tratados con placebo/dexametasona; (ver REACCIONES ADVERSAS).

Síndromes mielodisplásicos

El tratamiento con Lenalidomida en pacientes con SMD está asociado con una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS).

*Linfoma de células del manto*

El tratamiento con Lenalidomida en pacientes con LCM está asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes del grupo de control (ver REACCIONES ADVERSAS).

Tromboembolismo venoso y arterial

En los pacientes con MM, la combinación de Lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y se observó en menor medida con Lenalidomida en combinación con melfalán y prendisona.

En pacientes con MM, SMD y con LCM, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente TVP y EP) que en los pacientes con MM tratados con Lenalidomida en terapia combinada (ver PRECAUCIONES – Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes con MM, 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 MM tratados con Lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con MM 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 (ejemplo, tabaquismo, hipertensión arterial 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 MM 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 superior a 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 inmediata si presentan falta de aire, dolor torácico, o edema de las extremidades, sobre todo si el edema es asimétrico. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, 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 subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar la 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.

Segundas neoplasias malignas primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con MM previamente tratado que recibieron Lenalidomida/ dexametasona (3,98 por 100 años-persona) en comparación con los grupos de control (1,38 por 100 años-persona). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

En los ensayos clínicos de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) en pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron Lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,74 por 100 años persona).

En los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100 años personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas primarias asociado con la Lenalidomida también es relevante en el contexto de MM de nuevo diagnóstico después del trasplante de células madre. Aunque todavía no se ha caracterizado por completo este riesgo, debe tenerse en cuenta a la hora de considerar y utilizar Lenalidomida en este contexto.

La tasa de incidencia de neoplasias hematológicas, en especial LMA, SMD y neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) fue de 1,31 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida

después de un ASCT). La tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida después de un ASCT).

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y ASCT. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

Progresión a leucemia mieloide aguda en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de Lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional.

Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de Lenalidomida cuando el SMD está asociado a la deleción (5q) y a una citogenética compleja.

Estado de TP53

La mutación TP53 está presente en el 20-25 % de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción 5q y está asociada con un mayor riesgo de progresión a LMA. En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 (Estudio 7), la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1 % de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038) (ver REACCIONES ADVERSAS).

Progresión a otras neoplasias malignas en el linfoma de células del manto

En el linfoma de células del manto, la LMA, las neoplasias malignas de células B y el cáncer de piel no melanoma (CPNM) son posibles riesgos.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por una semana después de la interrupción de Lenalidomida.

Cápsulas no utilizadas: Se les debe recomendar a los pacientes nunca compartir este medicamento con otra persona.

**Efectos indeseables:**

En el Estudio 9, durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de Lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de Lenalidomida fue los eventos adversos, 7/11 (64 %).

Por lo tanto, los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas (ver REACCIONES ADVERSAS),

incluidos los signos de RET. Deberá ajustar la dosis en caso de RET (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*)*.

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥3 cm.

Reacción de exacerbación tumoral

Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). Los pacientes del Estudio 9 y Estudio 1 que presentaron RET de grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente concreto (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/ alérgicas en pacientes tratados con Lenalidomida (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitoreados, ya que se ha descripto en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y talidomida.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos graves de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS con el uso de Lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de que aparezcan. El tratamiento debe ser descontinuado si se produce exantema vesicular o –exfoliante, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no debería reanudarse tras la interrupción de estas reacciones. Debe considerarse la interrupción o suspensión de la Lenalidomida si se presentan otras formas de reacción de la piel, dependiendo de la gravedad. Los pacientes con un historial de reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento con Lenalidomida en pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Análisis de laboratorio

Debe realizarse para todos los pacientes un hemograma completo, que incluya fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio del tratamiento con Lenalidomida, cada semana durante las primeras 8 semanas, y una vez al mes a partir de entonces, para monitorear las posibles citopenias.

Interacciones con otros medicamentos

*Anticonceptivos orales:* No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, Lenalidomida, en las diversas concentraciones ensayadas, no indujo los sistemas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera una

inducción que conduzca a una menor eficacia de otras drogas, tales como los anticonceptivos hormonales, si Lenalidomida se administrado por sí sola. Sin embargo, se conoce que dexametasona es un inductor débil a moderado del CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede excluirse que la eficacia de los anticonceptivos orales se vea reducida durante el tratamiento. Deben adoptarse medidas eficaces para evitar el embarazo.

Tratamientos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis*:* Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, tales como la terapia de reemplazo hormonal, deben usarse con precaución en pacientes con MM que reciben Lenalidomida y dexametasona (ver ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS).

Warfarina*:* La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efectos sobre la farmacocinética de una dosis única de R- y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de Lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si existe una interacción durante el uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático débil a moderado y su efecto sobre la warfarina es desconocido. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina*:* La administración concomitante de digoxina con Lenalidomida 10 mg/día incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14% con un IC 90% 0,52- 28,2%. No se conoce si el efecto sería diferente en las condiciones de uso clínico (dosis más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina durante el tratamiento con Lenalidomida.

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.

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Se aplicó un enfoque conservador para determinar las reacciones adversas en el GRUPO 1. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 14 incluyeron eventos notificados después de HDM/ASCT, así como eventos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Un segundo análisis que identificó los eventos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la Tabla 14 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el período de tratamiento de mantenimiento. En el GRUPO 2, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥5 %) con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron:

Neumonías (10,6 %; término combinado) en el GRUPO 2.

Infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en el GRUPO 1.

En el estudio GRUPO 2, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

En el estudio GRUPO 1, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 %% [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥5 %) con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Ld y Ld18) que con MPT fueron:

Neumonía (9,8 %)

Insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Ld o Ld18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥5 %) con melfalán, prednisona y Lenalidomida seguido de mantenimiento con Lenalidomida (MPL+L) o con melfalán, prednisona y Lenalidomida seguido de placebo (MPL+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

Neutropenia febril (6,0 %)

Anemia (5,3 %)

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

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos Fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con MM fueron tratados con la combinación de Lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

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

Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver ADVERTENCIAS***)***.

Neutropenia de grado 4 (ver ADVERTENCIAS***)***.

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con Lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de MM agrupados (Estudio 5 y Estudio 6) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), constipación (40,5 %), diarrea (38,5 %), calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con SMD se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de Fase II y de un estudio de Fase III

(ver ACCIÓN FARMACOLÍGICA). En la Fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con Lenalidomida. En el estudio de Fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de Lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de Lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con Lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver ADVERTENCIAS***)***.

Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver ADVERTENCIAS***)***.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de Lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de Fase III fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), constipación (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con LCM se basa en los datos de 254 pacientes procedentes del Estudio 2 de fase II, aleatorizado y (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

Además, se han incluido en la Tabla 15 las reacciones adversas al medicamento del estudio de soporte Estudio 1.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el Estudio 2 (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

Neutropenia (3,6 %)

Embolia pulmonar (3,6 %)

Diarrea (3,6 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control en el Estudio 2 fueron neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), diarrea (22,8 %), fatiga (21,0 %), constipación (17,4 %), pirexia (16,8 %) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2 %).

En el Estudio 2 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de Lenalidomida y 2/28 (7%) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %) (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de Lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de Lenalidomida fue los eventos adversos, 7/11 (64 %).

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥3 cm.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla resumen para monoterapia en MM

La **Tabla 14** se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de MM de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían Lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de placebo en los estudios pivotales de MM (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

**Tabla 14. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida**

| **Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferente** | **Todas las RAM/ frecuencia** | **RAM de grado 3−4/ frecuencia** |
|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | Muy frecuentes<br>Neumonías◊, a, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis◊, gripe◊, gastroenteritis◊, sinusitis, nasofaringitis, rinitis<br>Frecuentes<br>Infección◊, infección del tracto urinario◊*, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar | Muy frecuentes<br>Neumonías◊, a, infección neutropénica<br>Frecuentes<br>Sepsis◊, b, bacteriemia, infección pulmonar◊, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis◊, gripe◊, gastroenteritis◊, herpes zóster◊, infección◊ |
| **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)** | Frecuentes<br>Síndrome mielodisplásico◊* | |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Muy frecuentes<br>Neutropenia^,◊, neutropenia febril^,◊, trombocitopenia^,◊, anemia, leucopenia◊, linfopenia | Muy frecuentes<br>Neutropenia^,◊, neutropenia febril^,◊, trombocitopenia^,◊, anemia, leucopenia◊, linfopenia<br>Frecuentes<br>Pancitopenia◊ |
| **Trastornos del metabolismo y de la** | Muy frecuentes | Frecuentes<br>Hipopotasemia, |

| | | |
|---|---|---|
| **nutrición** | Hipopotasemia | deshidratación |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Muy frecuentes<br>Parestesia<br>Frecuentes<br>Neuropatía periférica[c] | Frecuentes<br>Cefalea |
| **Trastornos vasculares** | Frecuentes<br>Embolia pulmonar[◊*] | Frecuentes<br>Trombosis venosa profunda[^,◊,d] |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Muy frecuentes<br>Tos<br>Frecuentes<br>Disnea[◊], rinorrea | Frecuentes<br>Disnea[◊] |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes<br>Diarrea, constipación, dolor abdominal, náuseas<br>Frecuentes<br>Vómitos, dolor abdominal superior | Frecuentes<br>Diarrea, vómitos, náuseas |
| **Trastornos hepatobiliares** | Muy frecuentes<br>Pruebas anormales de la función hepática | Frecuentes<br>Pruebas anormales de la función hepática |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Muy frecuentes<br>Exantema, sequedad de la piel | Frecuentes<br>Exantema, prurito |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Muy frecuentes<br>Espasmos musculares<br>Frecuentes<br>Mialgia, dolor musculoesquelético | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Muy frecuentes<br>Fatiga, astenia, pirexia | Frecuentes<br>Fatiga, astenia |

◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos

^ Ver REACCIONES ADVERSAS*.* Descripción de reacciones adversas seleccionadas

a El término combinado del efecto adverso “Neumonía” incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía,

neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

b El término combinado del efecto adverso “Sepsis” incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

c El término combinado del efecto adverso “Neuropatía periférica” incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

d El término combinado del efecto adverso “Trombosis venosa profunda” incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La **Tabla 15** se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de MM con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían Lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotales de MM (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

**Tabla 15. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona**

| **Sistema de Clasificación de Órganos/ Término preferente** | **Todas las RAM/ frecuencia** | **RAM de grado 3−4/ frecuencia** |
|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | Muy frecuentes<br>Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis<br>Frecuentes<br>Sepsis, sinusitis | Frecuentes<br>Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis |
| **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)** | Poco frecuentes<br>Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel^** | Frecuentes<br>Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel**<br>Poco frecuentes<br>Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral |

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Muy frecuentes<br>Neutropenia^, trombocitopenia^, anemia, trastorno hemorrágico^, leucopenias<br>Frecuentes<br>Neutropenia febril, pancitopenia<br>Poco frecuentes<br>Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica | Muy frecuentes<br>Neutropenia^, trombocitopenia^, anemia, leucopenias<br>Frecuentes<br>Neutropenia febril^, pancitopenia, anemia hemolítica<br>Poco frecuentes<br>Hipercoagulación, coagulopatía |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | Poco frecuentes<br>Hipersensibilidad^ | |
| **Trastornos endocrinos** | Frecuentes<br>Hipotiroidismo | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Muy frecuentes<br>Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso<br>Frecuentes<br>Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación | Frecuentes<br>Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso |
| **Trastornos psiquiátricos** | Muy frecuentes<br>Depresión, insomnio<br>Poco frecuentes<br>Pérdida de la libido | Frecuentes<br>Depresión, insomnio |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Muy frecuentes<br>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea<br>Frecuentes<br>Ataxia, alteración del equilibrio | Frecuentes<br>Accidente cerebrovascular, mareos, síncope<br>Poco frecuentes<br>Hemorragia intracraneal^, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral |
| **Trastornos oculares** | Muy frecuentes<br>Cataratas, visión borrosa<br>Frecuentes<br>Disminución de la agudeza visual | Frecuentes<br>Cataratas<br>Poco frecuentes<br>Ceguera |

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos del oído y del laberinto** | Frecuentes<br>Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus | |
| **Trastornos cardiacos** | Frecuentes<br>Fibrilación auricular, bradicardia<br>Poco frecuentes<br>Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular | Frecuentes<br>Infarto de miocardio (incluido agudo)^, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica |
| **Trastornos vasculares** | Muy frecuentes<br>Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^<br>Frecuentes<br>Hipotensión, hipertensión, equimosis^ | Muy frecuentes<br>Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^<br>Frecuentes<br>Vasculitis<br>Poco frecuentes<br>Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Muy frecuentes<br>Disnea, epistaxis^ | Frecuentes<br>Distrés respiratorio, disnea |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes<br>Diarrea, constipación, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia<br>Frecuentes<br>Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)^, sequedad de boca, estomatitis, disfagia<br>Poco frecuentes<br>Colitis, tiflitis | Frecuentes<br>Diarrea, constipación, dolor abdominal, náuseas, vómitos |
| **Trastornos hepatobiliares** | Frecuentes<br>Pruebas anormales de la función hepática<br>Poco frecuentes | Frecuentes<br>Colestasis, pruebas anormales de la función hepática |

| | | |
|---|---|---|
| | Fallo hepático^ | Poco frecuentes<br>Fallo hepático^ |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Muy frecuentes<br>Exantemas, prurito<br>Frecuentes<br>Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema<br>Poco frecuentes<br>Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad | Frecuentes<br>Exantemas |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Muy frecuentes<br>Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia<br>Frecuentes<br>Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia | Frecuentes<br>Debilidad muscular, dolor óseo<br>Poco frecuentes<br>Inflamación de las articulaciones |
| **Trastornos renales y urinarios** | Muy frecuentes<br>Insuficiencia renal (incluida aguda)<br>Frecuentes<br>Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria<br>Poco frecuentes<br>Síndrome de Fanconi adquirido | Poco frecuentes<br>Necrosis tubular renal |
| **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** | Frecuentes<br>Disfunción eréctil | |

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Muy frecuentes<br>Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)<br>Frecuentes<br>Dolor torácico, letargia | Frecuentes<br>Fatiga, pirexia, astenia |
| **Exploraciones complementarias** | Frecuentes<br>Aumento de la proteína C reactiva | |
| **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos** | Frecuentes<br>Caídas, contusión^ | |

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con Lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

La Tabla 16 se ha elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de SMD y LCM en monoterapia.

**Tabla 16. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida[#]**

| **Sistema de Clasificación de Órganos/ Término preferente** | **Todas las RAM/ frecuencia** | **RAM de grado 3−4/ frecuencia** |
|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | Muy frecuentes<br>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) | Muy Frecuentes<br>Neumonía◊<br>Frecuentes<br>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, bronquitis |
| **Trastornos de la sangre** | Muy frecuentes<br>Trombocitopenia^, | Muy frecuentes<br>Trombocitopenia^◊, |

| | | |
|---|---|---|
| **y del sistema linfático** | neutropenia^, leucopenias | neutropenia^◊, leucopenias<br>Frecuentes<br>Neutropenia febril^◊ |
| **Trastornos endocrinos** | Muy frecuentes<br>Hipotiroidismo | |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Muy frecuentes<br>Disminución del apetito<br>Frecuentes<br>Sobrecarga férrica, pérdida de peso | Frecuentes<br>Hiperglucemia◊, disminución del apetito |
| **Trastornos psiquiátricos** | | Frecuentes<br>Alteración del estado de ánimo◊~ |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Muy frecuentes<br>Mareos, cefalea<br>Frecuentes<br>Parestesia | |
| **Trastornos cardiacos** | | Frecuentes<br>Infarto de miocardio agudo^◊, fibrilación auricular◊, insuficiencia cardiaca◊ |
| **Trastornos vasculares** | Frecuentes<br>Hipertensión, hematoma | Frecuentes<br>Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^◊ |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Muy frecuentes<br>Epistaxis^ | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes<br>Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, constipación<br>Frecuentes<br>Sequedad de boca, dispepsia | Frecuentes<br>Diarrea◊, náuseas, dolor dental |
| **Trastornos hepatobiliares** | Frecuentes<br>Pruebas anormales de la función hepática | Frecuentes<br>Pruebas anormales de la función hepática |
| **Trastornos de la piel y del** | Muy frecuentes | Frecuentes |

| | | |
|---|---|---|
| **tejido subcutáneo** | Exantemas, sequedad de la piel, prurito | Exantemas, prurito |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | <u>Muy frecuentes</u><br>Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia | <u>Frecuentes</u><br>Dolor de espalda◊ |
| **Trastornos renales y urinarios** | | <u>Frecuentes</u><br>Insuficiencia renal◊ |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | <u>Muy frecuentes</u><br>Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea) | <u>Frecuentes</u><br>Pirexia |
| **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos** | | <u>Frecuentes</u><br>Caídas |

^ Ver REACCIONES ADVERSAS**.** Descripción de reacciones adversas seleccionadas

◊Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.

~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

# Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre Lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)

o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo

o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo

• Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos

o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos tratados con Lenalidomida

o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida

**Tabla 17. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con Lenalidomida**

| **Sistema de Clasificación de Órganos/ Término preferente** | **Todas las RAM/ frecuencia** | **RAM de grado 3−4/ frecuencia** |
|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | Muy frecuentes<br>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía<br>Frecuentes<br>Sinusitis | Frecuentes<br>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, neumonía◊ |
| **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)** | Frecuentes<br>Reacción de exacerbación tumoral | Frecuentes<br>Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas^◊, carcinoma basocelular◊ |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Muy frecuentes<br>Trombocitopenia^, neutropenia^, leucopenias, anemia<br>Frecuentes<br>Neutropenia febril | Muy frecuentes<br>Trombocitopenia^, neutropenia^◊, anemia◊<br>Frecuentes<br>Neutropenia febril^◊, leucopenias◊ |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Muy frecuentes<br>Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia<br>Frecuentes<br>Deshidratación | Frecuentes<br>Deshidratación◊, hiponatremia, hipocalcemia |
| **Trastornos psiquiátricos** | Frecuentes<br>Insomnio | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Frecuentes<br>Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica | Frecuentes<br>Neuropatía sensorial periférica, letargo |

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos del oído y del laberinto** | Frecuentes<br>Vértigo | |
| **Trastornos cardiacos** | | Frecuentes<br>Infarto de miocardio agudo (incluido agudo)^◊, insuficiencia cardiaca |
| **Trastornos vasculares** | Frecuentes<br>Hipotensión | Frecuentes<br>Trombosis venosa profunda◊, embolia pulmonar^◊, hipotensión◊ |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Muy frecuentes<br>Disnea | Frecuentes<br>Disnea◊ |
| **Trastornos gastrointestinales** | Muy frecuentes<br>Diarrea, náuseas◊, vómitos◊, constipación<br>Frecuentes<br>Dolor abdominal | Frecuentes<br>Diarrea◊, dolor abdominal◊, constipación |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Muy frecuentes<br>Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito<br>Frecuentes<br>Sudoración nocturna, sequedad de la piel | Frecuentes<br>Exantemas |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | Muy frecuentes<br>Espasmos musculares, dolor de espalda<br>Frecuentes<br>Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular | Frecuentes<br>Dolor de espalda, debilidad muscular◊, dolor en las extremidades |
| **Trastornos renales y urinarios** | | Frecuentes<br>Insuficiencia renal◊ |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | Muy frecuentes<br>Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos)<br>Frecuentes<br>Escalofríos | Frecuentes<br>Pirexia◊, astenia◊, fatiga |

^Ver REACCIONES ADVERSAS. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

◊Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto.

Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

Estudio de fase II controlado de linfoma de células del manto

o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control

o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el ≥1 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el ≥1 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control

• Estudio de fase II de un solo grupo de linfoma de células del manto

o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos

o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotales, la siguiente Tabla 18 se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

**Tabla 18. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con Lenalidomida**

| **Sistema de Clasificación de Órganos/ Término preferente** | **Todas las RAM/ frecuencia** | **RAM de grado 3−4/ frecuencia** |
|---|---|---|
| **Infecciones e infestaciones** | Frecuencia no conocida<br>Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B | Frecuencia no conocida<br>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)** | | Raras<br>Síndrome de lisis tumoral |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Frecuencia no conocida<br>Hemofilia adquirida | |
| **Trastornos endocrinos** | Frecuentes<br>Hipertiroidismo | |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | Frecuencia no conocida<br>Neumonitis intersticial |

| | | |
|---|---|---|
| **Trastornos gastrointestinales** | | Frecuencia no conocida<br>Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^ |
| **Trastornos hepatobiliares** | Frecuencia no conocida<br>Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/ colestásica mixta^ | Frecuencia no conocida<br>Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^ |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | | Poco frecuentes<br>Angioedema<br>Raras<br>Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^<br>Frecuencia no conocida<br>Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos^ |

^Ver REACCIONES ADVERSAS. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver PRECAUCIONES – Datos preclínicos sobre seguridad). Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de Lenalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

El mantenimiento con Lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en GRUPO 1 y el 16,4 % frente al 0,7 % en GRUPO 2, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en GRUPO 1 y el 2,4 % de los pacientes en GRUPO 2, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en GRUPO 1 y el 0,3 % frente al 0 % en GRUPO 2, respectivamente).

El mantenimiento con Lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en GRUPO 1 y el 13,0 % frente al 2,9 % en GRUPO 2, respectivamente).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

La combinación de Lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Ld y Ld18), en comparación con MPT (15 %). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en Ld y Ld18 en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de Lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Ld y Ld18), en comparación con MPT (11 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de Lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPL+L/MPL+p) en comparación con MPp+p (7,8 %). Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPL+L/MPL+p, en comparación con el 0,0 % en MPp+p).

La combinación de Lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con MM de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4% en MPL+L/MPL+p) en comparación con MPp+p (13,7 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de Lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona).

La combinación de Lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los tratados con placebo/dexametasona).

Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con SMD, Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 14,9 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2 % de los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 1,5 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

Pacientes con linfoma de células del manto

En los pacientes con LCM, Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase II). Se observaron

episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

Tromboembolismo venoso

El uso de la combinación de Lenalidomida con dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona o en pacientes con MM, SMD y con LCM tratados con Lenalidomida en monoterapia (ver ADVERTENCIAS).

En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y DRESS con el uso de Lenalidomida. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir Lenalidomida (ver PRECAUCIONES).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con MM previamente tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

Leucemia mieloide aguda

Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con MM de diagnóstico reciente que fueron tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT (ver ADVERTENCIAS). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de MM de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Síndromes mielodisplásicos

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q) (ver ADVERTENCIAS). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8 % en pacientes con una anomalía de deleción (5q)

aislada en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6 % en pacientes con un cariotipo complejo.

En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con SMD, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1 %), en comparación con los no respondedores (34,8%).

Trastornos hepáticos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/ colestásica mixta.

Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando se administra Lenalidomida con una estatina.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y de hipertiroidismo (ver PRECAUCIONES Trastornos tiroideos).

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

En el Estudio 2, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con Lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0% del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. En el Estudio 2, se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte Estudio 1, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT en el estudio Estudio 1.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con Lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden dar lugar a complicaciones sépticas y pueden asociarse con un desenlace mortal.

**Posología y método de administración:**

El tratamiento con LENALIDOMIDA debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

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 diagnóstico reciente (MMDR**)**

Mantenimiento con Lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (TACM)

El mantenimiento con LENALIDOMIDA se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TACM en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es <1,0 x $10^9$/l y/o el recuento de plaquetas es <75 x $10^9$/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.

**Tabla 7. Etapas de reducción de la dosis**

| | Dosis inicial (10 mg) | Si se aumenta la dosis (15 mg)[a] |
|---|---|---|
| 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) | |

[a] 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 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥30 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis -1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior por debajo de 30 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥30 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día |

*Neutropenia*

| Cuando los neutrófilos | Pauta recomendada[a] |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Disminuyen a <0,5 x $10^9$/l<br>Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA<br>Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis -1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a <0,5 x $10^9$/l<br>Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA<br>Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día |

a 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 x $10^9$/l y/o si el recuento de plaquetas es <50 x $10^9$/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.

**Tabla 8. Etapas de reducción de la dosis**

| | ***LENALIDOMIDA*** [a] | dexametasona[a] |
|---|---|---|
| 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 |

[a] Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

*Trombocitopenia*

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|---|---|
| Disminuyen a <25 x $10^9$/l | Interrumpir la administración de LENALIDOMIDA durante el resto del ciclo[a] |
| Vuelven a ≥50 x $10^9$/l | Reducir un nivel de dosis al reanudar la |

| | |
|---|---|
| | administración en el siguiente ciclo |

[a] 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 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥1 x $10^9$/l y la neutropenia es la única toxicidad observada | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA a la dosis inicial una vez al día |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis -1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/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 ≥1,5 x $10^9$/l con un recuento de plaquetas ≥100 x $10^9$/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 x $10^9$/l y/o si el recuento de plaquetas es <75 x $10^9$/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.

**Tabla 9. Etapas de reducción de la dosis**

| | ***LENALIDOMIDA*** | Melfalán | Prednisona |
|---|---|---|---|
| Dosis inicial | 10 mg[a] | 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 |

[a] 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 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥25 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA y melfalán al nivel de dosis -1 |
| Con cada disminución posterior por debajo de 30 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥30 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. |

*Neutropenia*

| Cuando los neutrófilos | Pauta recomendada |
|---|---|
| Primero disminuyen a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l y la neutropenia es la única toxicidad observada | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA a la dosis inicial una vez al día |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis –1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día |

[a] 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.

Mieloma Múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con LENALIDOMIDA no se debe iniciar si el RAN es <1,0 x $10^9$/l y/o si el recuento de plaquetas es <75 x $10^9$/l o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es <30 x $10^9$/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 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 del 1 al 4, del 9 al 12 y del 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 del 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.

**Tabla 10. Etapas de reducción de la dosis**

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

*Trombocitopenia*

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|---|---|
| Primero disminuyen a <30 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥30 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis -1 |
| Con cada disminución posterior por debajo de 30 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥30 x $10^9$/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 |
|---|---|
| Primero disminuyen a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con |

| | |
|---|---|
| | LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l y la neutropenia es la única toxicidad observada | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA a la dosis inicial una vez al día |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al nivel de dosis -1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/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. |

- Síndromes mielodisplásicos (SMD)

  El tratamiento con LENALIDOMIDA no debe iniciarse si el RAN es <0,5 x $10^9$/l y/o el recuento de plaquetas es <25 x $10^9$/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.

  **Tabla 11. Etapas de reducción de la dosis**

| | |
|---|---|
| Dosis inicial | 10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días |
| Nivel de dosis -1 | 5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días |
| Nivel de dosis -2 | 2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días |
| Nivel de dosis -3 | 2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días |

*Trombocitopenia*

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|---|---|
| Disminuyen a <25 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥25 x $10^9$/l - <50 x $10^9$/l en al menos 2 ocasiones durante ≥7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a ≥ 50 x $10^9$/l en cualquier momento | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) |

*Neutropenia*

| Cuando los neutrófilos | Pauta recomendada |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Primero disminuyen a <0,5 x $10^9$/l<br>Vuelven a ≥0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA<br>Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) |

Suspensión de LENALIDOMIDA

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de Hb, deben suspender el tratamiento con LENALIDOMIDA.

Linfoma de Células del Manto (LCM)

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.

**Tabla 12. 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 28, cada 28 |
| Nivel de dosis -2 | 15 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 |
| Nivel de dosis -3 | 10 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 |
| Nivel de dosis -4 | 5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 |
| Nivel de dosis -5 | 2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días |

*Trombocitopenia*

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|---|---|
| Disminuyen a <50 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días |
| Vuelven a ≥60 x $10^9$/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 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días |
| Vuelven a ≥60 x $10^9$/l | Reanudar el tratamiento con LENALIDOMIDA al<br>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 x $10^9$/l durante al menos 7 días o disminuyen a <1 x $10^9$/l con fiebre asociada (temperatura corporal ≥38,5°C) o disminuyen a < 0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días |
| Vuelven a ≥ 1 x $10^9$/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 x $10^9$/l durante al menos 7 días o una disminución a <1 x $10^9$/l con fiebre asociada (temperatura corporal ≥38,5°C) o una disminución a <0,5 x $10^9$/l | Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA |
| Vuelven a ≥1 x $10^9$/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 ≤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 ≤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), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar.

  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.

  Población de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles fueron descritos previamente Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con MM de hasta 91 años, con pacientes con SMD de hasta 95 años y con pacientes con LCM de hasta 88 años 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 recomendable monitorizar la función renal.

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con MM de diagnóstico reciente de 75 años y más.

En los pacientes de más 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 28 días.

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

En los pacientes con MM de nuevo diagnóstico de 75 años y más 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 MM de nuevo diagnóstico de más 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 MM de 65 años o más 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.

Síndromes mielodisplásicos

En el caso de los pacientes con SMD tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los individuos de 65 años y los de menor edad.

Linfoma de células del manto

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

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal en estadíos más avanzados pueden tolerar peor el tratamiento (ver PRECAUCIONES). Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y MM, SMD o LCM no es necesario realizar ajustes de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes (Tabla 13) de la dosis al inicio y durante el tratamiento.

No hay experiencia en ensayos clínicos de Fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

**Tabla 13. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal**

*Mieloma múltiple*

| **Función renal (CLcr)** | **Ajustes de la dosis**<br>(días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días) |
|---|---|
| Insuficiencia renal moderada<br>(30 ≤CLcr <50 ml/min) | 10 mg una vez al día[1] |
| Insuficiencia renal grave<br>(CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis) | 7,5 mg una vez al día<br>15 mg en días alternos |
| Insuficiencia renal terminal<br>(CLcr <30 ml/min, requiere diálisis) | 5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis. |

[1] 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 bien.

Síndromes mielodisplásicos

| **Función renal (CLcr)** | **Ajustes de la dosis** | |
|---|---|---|
| Insuficiencia renal moderada<br>(30 ≤CLcr <50 ml/min) | Dosis inicial | 5 mg una vez al día<br>(días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -1* | 2,5 mg una vez al día<br>(días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -2* | 2,5 mg una vez cada dos días<br>(días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| Insuficiencia renal grave<br>(CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis) | Dosis inicial | 2,5 mg una vez al día<br>(días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -1* | 2,5 mg una vez cada dos día<br>(días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -2* | 2,5 mg dos veces a la semana<br>(días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días) |

*Etapas de reducción de dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento 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, tal como se ha descrito anteriormente.

Linfoma de células del manto

| **Función renal (CLcr)** | **Ajustes de la dosis**<br>(días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Insuficiencia renal moderada<br>(30 ≤CLcr <50 ml/min) | 10 mg una vez al día[1] |
| Insuficiencia renal grave<br>(CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis) | 7,5 mg una vez al día<br>15 mg en días alternos |
| Insuficiencia renal terminal<br>(CLcr <30 ml/min, requiere diálisis) | 5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis. |

[1] 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 en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual de la forma descrita anteriormente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente Lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

Forma de administración

Vía oral

Las cápsulas de ***LENALIDOMIDA*** deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Dexametasona

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

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

*In vitro*, Lenalidomida es un sustrato de la glicoprotenía P (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, 2 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.

Los estudios *in vitro* demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los trasportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 o OATP2), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 o OCT2 en humanos.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Fertilidad

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, con administración de Lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces la dosis humana de 25 mg y 10 mg, respectivamente, sobre la base de la superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embriofetal en monas a las que se administró Lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que Lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, malrotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el principio activo durante el embarazo.

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en diferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma con malformación.

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron >2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, *no observed adverse effect level*) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfoide y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides/ eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en comparaciones del AUC.

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e *in vivo* (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con Lenalidomida.

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día.

Embarazo: (ver también CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS)

Lenalidomida puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo.

Lenalidomida está estructuralmente relacionada con talidomida. Talidomida es una conocida sustancia activa teratogénica humana que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales, tales como amelia (ausencia de extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anomalías del oído externo (incluyendo

anotia, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anoftalmia, microftalmia) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y genital y se ha informado mortalidad durante el nacimiento o poco después del mismo en aproximadamente el 40% de los niños.

En monos, Lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en humanos, por lo cual está contraindicada durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

Todas las pacientes mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia confiable de que la paciente no tiene capacidad para procrear.

Lactancia

Se desconoce si Lenalidomida se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y que Lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Lenalidomida.

Uso en pacientes de edad avanzada

Luego de por lo menos un tratamiento previo: De los 703 pacientes con MM que recibieron tratamiento en los Estudios 1 y 2, el 45% tenía 65 años o más, mientras que el 12% tenía 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con 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 >65 años fueron más propensos que los <65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de Lenalidomida. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los más jóvenes.

Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado (NDMM): En general, de los 1613 pacientes en el estudio de NDMM que recibieron tratamiento experimental, el 94% (1521/1613) tenía 65 años o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Ld continua: 33%; Ld 18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los grupos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de eventos adversos (EA) (por ejemplo, todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en pacientes de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (≤75 años). Los EA grado 3 o 4 en el SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron de manera consistente con una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos el 5%) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA grado 3 o 4 en los SOC infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y trastornos renales y urinarios (incluyendo insuficiencia renal) también se informaron poco, pero con una frecuencia consistentemente mayor (diferencia <5%) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros SOC (por ejemplo, trastornos del sistema linfático y de la sangre, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos, trastornos vasculares), se observó una tendencia menos consistente en el aumento de la frecuencia de AE grado 3 o 4 en pacientes de mayor edad frente a pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA serios generalmente se informaron con una frecuencia mayor en pacientes de mayor edad que en más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Lenalidomida ha sido utilizada en ensayos clínicos en pacientes con SMD con deleción 5q de hasta 95 años. De los 148 pacientes con SMD relacionado con deleción del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o

más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años que en más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años que en los más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años suspendieron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los más jóvenes.

En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor predisposición de las personas mayores. Dado que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y debe monitorearse la función renal.

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

Lenalidomida puede tener influencia leve o moderada en la capacidad de conducir y usar maquinarias. Se ha reportado fatiga, mareos, somnolencia, vértigo y visión borrosa con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir u operar máquinas.

**Sobredosis:**

No hay ninguna experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM o SMD. En estudios de búsqueda de dosis en pacientes sanos, algunos pacientes fueron expuestos a hasta 150mg en estudios de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a hasta 400 mg. La TLD en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con Centros de Toxicología

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L04AX04 Otros agentes inmunosupresores

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el MM y las que presentan deleciones en el cromosoma 5) *in vitro*. Lenalidomida 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-α e IL-6) por los monocitos. En los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) con deleción (5q), Lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de Lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

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

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y puede por lo tanto existir como las formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se elabora como la mezcla racémica.

Lenalidomida es generalmente más soluble en solventes orgánicos, pero exhibe la mayor solubilidad en solución de ácido clorhídrico 0,1N.

Absorción

Lenalidomida, en voluntarios sanos, es rápidamente absorbida luego de la administración oral en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la $C_{max}$ y el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con los aumentos de dosis. Las dosis múltiples no causan marcada acumulación de la droga. En plasma, la exposición relativa a los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida es aproximadamente de 56% y 44%, respectivamente.

La administración de una dosis única de 25 mg de Lenalidomida con una comida rica en grasas y en calorías en individuos sanos reduce el grado de absorción, con una disminución de aproximadamente el 20% en el AUC y del 50% en la $C_{máx.}$ En los ensayos principales de registro de MM y SMD en donde se estableció la eficacia y seguridad de Lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por lo tanto, Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de Lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de ($^{14}$C)-Lenalidomida es baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con MM y del 29% en individuos sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01% de la dosis) luego de la administración de 25 mg/día y es indetectable en el semen de los individuos sanos 3 días después de suspender el medicamento (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Metabolismo

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que Lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de Lenalidomida con medicamentos que inhiben esas enzimas resulte en interacciones medicamentosas a ese nivel.

Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que Lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

Eliminación

La mayor parte de Lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al clearance 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 hidroxilenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El clearance 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 vida media de Lenalidomida es de 3 horas en individuos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, SMD o LCM.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de septiembre de 2019**.**