

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elmistol 2,5 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 5 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 7,5 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 10 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 15 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 20 mg cápsulas duras EFG

Elmistol 25 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Elmistol 2,5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 43,3 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 86,7 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 7,5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 7,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 130 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 10 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 173,3 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 15 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 260 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 20 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 20 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 255 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Elmistol 25 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 250 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Elmystal 2,5 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 14,4 mm, marcadas con “NAT 2.5 mg”.

Elmystal 5 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 5 mg”.

Elmystal 7,5 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 7.5 mg”.

Elmystal 10 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 10 mg”.

Elmystal 15 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 15 mg”.

Elmystal 20 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas verdes/azules, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 20 mg”.

Elmystal 25 mg cápsulas duras EFG

Cápsulas blancas/blancas, de tamaño 18,0 mm, marcadas con “NAT 25 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mieloma múltiple

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

Lenalidomida en terapia combinada (ver sección 4.2) está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

4.2 Posología y forma 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 (ver sección 4.4).
- 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.

Posología

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

- Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés)

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

Dosis recomendada

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

- *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 $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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 $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

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

- *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*

| Quando las plaquetas | Pauta recomendada |
|-----------------------------------|---|
| Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$ | Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo ^a |
| Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$ | 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*

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

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

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

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,5 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con lenalidomida en monoterapia de la

siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

- *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 |
|--|---|
| Primero disminuyen a $<25 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis –1 |
| Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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 $<0,5 \times 10^9/l^a$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día |
| Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia | Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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 $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $<30 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 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.

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Trombocitopenia*

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|---|--|
| Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 |
| Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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 $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día |
| Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia | Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día |
| Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida 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. |

- *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 (ver sección 4.4).

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 después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

- Población pediátrica

No se debe utilizar lenalidomida en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años por motivos de seguridad (ver sección 5.1).

- Población de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad (ver sección 5.1).

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 nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores (ver sección 4.4).

En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

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

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

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

- Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento (ver sección 4.4). Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, 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 de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

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

Mieloma múltiple

| Función renal (CLcr) | Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días) |
|---|---|
| Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg una vez al día ¹ |
| Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis) | 7,5 mg una vez al día ² 15 mg en días alternos |
| Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis) | 5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis. |

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.

² En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres embarazadas.

Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. La lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver secciones 4.6 y 5.3). Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de la lenalidomida en los seres humanos.

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

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

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

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratógeno esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida.

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma lenalidomida o poco después de haber dejado de tomar lenalidomida, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel (SIU)
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección 4.5). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección 4.5).

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya

sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento para la eliminación segura.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

Material informativo, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a la lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de la lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratógeno y las estrictas medidas de prevención del embarazo como se especifican en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material informativo del paciente apropiado, la tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente de conformidad con el sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. En colaboración con la autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución controlada a nivel nacional. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente para controles de prescripción y/o de dispensación, y la recogida de datos detallados relacionados con la indicación a fin de vigilar estrechamente el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional. Idealmente, las pruebas de embarazo, la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día. La dispensación de lenalidomida a mujeres con capacidad de gestación debe tener lugar en los 7 días siguientes a la prescripción y después de obtener un resultado negativo supervisado por un médico en las pruebas de embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y tromboembolismo arterial (predominantemente infarto de miocardio y evento cerebrovascular).

En pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada (ver secciones 4.5 y 4.8).

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (principalmente, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina 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 si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. 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 una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

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 diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. 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 (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos). 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 CALGB 100104 incluyeron acontecimientos notificados después de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ASCT, por sus siglas en inglés), así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, 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 mieloma múltiple 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 CALGB 100104 y el 16,4% frente al 0,7% en IFM 2005-02, 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 CALGB 100104 y el 2,4% de los pacientes en IFM 2005-02, 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 CALGB 100104 y el 0,3% frente al 0% en IFM 2005-02, 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 sección 4.2).

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 mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 37,5% frente al 30,3% en CALGB 100104 [el 17,9% frente al 4,1% tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] y el 13,0% frente al 2,9% en IFM 2005-02, 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 (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos).

- 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 Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15% en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT), ver sección 4.8). 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 Rd y Rd18 en comparación con el 0,7% en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida, ver sección 4.8).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 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 mieloma múltiple 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 [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8% en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7% en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0% en los pacientes tratados con in MPp+p; ver sección 4.8).

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4% en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7% en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8).

- Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple 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 sección 4.8). 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 sección 4.8).

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes

tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8).

- Síndromes mielodisplásicos

El tratamiento con lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos está asociado con una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8).

- Linfoma de células del manto

El tratamiento con lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto está asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes del grupo de control (ver sección 4.8).

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

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

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

Debido a que la lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han observado casos de SLT y de RET con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y con poca frecuencia en pacientes con linfomas, que fueron tratados con lenalidomida. Se han notificado 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. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis, y se deben adoptar las precauciones adecuadas. Se han descrito 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 MCL-002 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; hubo 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 (40%) y 6/28 (21%) (ver sección 5.1).

Acontecimientos adversos

En el estudio MCL-002, 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 acontecimientos adversos, 7/11 (64%).

Por lo tanto, los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas (ver sección 4.8), incluidos los signos de reacción de exacerbación

tumoral (RET). Consultar la sección 4.2 para los ajustes de la dosis en caso de RET. 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 de los estudios MCL-002 y MCL-001 que presentaron RET de grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 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 sección 4.2).

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas en pacientes tratados con lenalidomida (ver sección 4.8). Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos graves de SSJ, 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 si se producen estos síntomas. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones.

Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

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

Segundas neoplasias malignas primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma 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 mieloma múltiple 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 Leucemia Mieloide Aguda (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 MMND 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 delección (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos 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 delección (5q) aislada fue del 13,8%, en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional.

Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de lenalidomida cuando el SMD está asociado a la delección (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 delección 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 síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 (MDS-004), 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 sección 4.8).

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.

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.

La 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 monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple 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 mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple 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 monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) 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 (VHB).

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.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). 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 el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB 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 > 75 años, (estadio III del sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 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 (ver secciones 4.2 y 4.8).

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.

Leucoencefalopatía multifocal (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos mortales, con lenalidomida. La LMP se notificó varios meses o varios años después de comenzar el tratamiento con lenalidomida. En general, se han notificado casos en pacientes que toman dexametasona concomitante o en tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben controlar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que empeoran, signos o síntomas cognitivos o conductuales. También se debe advertir a los pacientes que informen a sus parejas o cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente desconoce.

La evaluación de LMP debe basarse en el examen neurológico, la resonancia magnética del cerebro y el análisis del líquido cefalorraquídeo para el ADN del virus JC (JCV) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con pruebas para JCV. Una PCR de JCV negativa no excluye LMP. Se puede justificar un seguimiento y una evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha LMP, debe suspenderse la dosificación adicional hasta que se haya excluido la LMP. Si se confirma la LMP, la lenalidomida debe suspenderse permanentemente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona (ver secciones 4.4 y 4.8).

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, la lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si la lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

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

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg una vez al día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90%

[0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Estatinas

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

Dexametasona

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido al potencial teratógico, se debe prescribir lenalidomida bajo un Programa de Prevención del Embarazo (ver sección 4.4) a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Mujeres con capacidad de gestación/Anticonceptivos en varones y mujeres

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

La lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana tras finalizar del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo

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

La lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver sección 5.3). Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de la lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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 CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron acontecimientos notificados después de HDM/ASCT, así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la tabla 1 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el período de tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron:

- neumonías (10,6%; término combinado) en IFM 2005-02
- infección pulmonar (9,4% [9,4% tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en CALGB 100104

En el estudio IFM 2005-02, 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 CALGB 100104, 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 ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8%)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3%)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32,0%), astenia (28,2%), insomnio (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 ($\geq 5\%$) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+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 MPR+R o MPR+ p que con MPp+p fueron: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), estreñimiento (34,0%), diarrea (33,3%), exantema (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 de fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

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 sección 4.4).
- Neutropenia de grado 4 (ver sección 4.4).

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

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de la lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos 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 sección 5.1). 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 sección 4.4).
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver sección 4.4).

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

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de la lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes procedentes del estudio MCL-002 de fase II, aleatorizado y controlado (ver sección 5.1).

Además, se han incluido en la tabla 3 las reacciones adversas al medicamento del estudio de soporte MCL-001.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio MCL-002 (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 MCL-002 fueron neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarrea (22,8%), fatiga (21,0%), estreñimiento (17,4%), pirexia (16,8%) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2%).

En el estudio MCL-002 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 sección 5.1).

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 acontecimientos 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) 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 siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple 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 pivotaes de mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 1. 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 | <p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías^{◊,a}, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis[◊], gripe[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasofaringitis, rinitis</p> <p><u>Frecuentes</u> Infección[◊], infección del tracto urinario^{◊,*}, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar[◊]</p> | <p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías^{◊,a}, infección neutropénica</p> <p><u>Frecuentes</u> Sepsis^{◊,b}, bacteriemia, infección pulmonar[◊], infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis[◊], gripe[◊], gastroenteritis[◊], herpes zóster[◊], infección[◊]</p> |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | <p><u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico^{◊,*}</p> | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,◊}, neutropenia febril^{^,◊}, trombocitopenia^{^,◊}, anemia, leucopenia[◊], linfopenia</p> | <p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,◊}, neutropenia febril^{^,◊}, trombocitopenia^{^,◊}, anemia, leucopenia[◊], linfopenia</p> <p><u>Frecuentes</u> Pancitopenia[◊]</p> |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <p><u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia</p> | <p><u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación</p> |
| Trastornos del sistema nervioso | <p><u>Muy frecuentes</u> Parestesia</p> <p><u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica^c</p> | <p><u>Frecuentes</u> Cefalea</p> |
| Trastornos vasculares | <p><u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar^{◊,*}</p> | <p><u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda^{^,◊,d}</p> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <p><u>Muy frecuentes</u> Tos</p> <p><u>Frecuentes</u> Disnea[◊], rinorrea</p> | <p><u>Frecuentes</u> Disnea[◊]</p> |
| Trastornos gastrointestinales | <p><u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas</p> <p><u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior</p> | <p><u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas</p> |
| Trastornos hepatobiliares | <p><u>Muy frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática</p> | <p><u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática</p> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <p><u>Muy frecuentes</u> Exantema, sequedad de la piel</p> | <p><u>Frecuentes</u> Exantema, prurito</p> |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <p><u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares</p> <p><u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético</p> | |

| | | |
|--|---|--------------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, pirexia | <u>Frecuentes</u> 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 sección 4.8 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 siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 2. 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 | <u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis | <u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | <u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel [^] * | <u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel** <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular [^] , síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia | <u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica |

| | | |
|---|---|--|
| | <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica | <u>Poco frecuentes</u> Hipercuagulación, coagulopatía |
| Trastornos del sistema inmunológico | <u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad [^] | |
| Trastornos endocrinos | <u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación | <u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso |
| Trastornos psiquiátricos | <u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido | <u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | <u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio | <u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral |
| Trastornos oculares | <u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual | <u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera |
| Trastornos del oído y del laberinto | <u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus | |
| Trastornos cardiacos | <u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular | <u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia de miocardio |
| Trastornos vasculares | <u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^] | <u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Vasculitis |

| | | |
|---|---|--|
| | | <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis [^] | <u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis | <u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos |
| Trastornos hepatobiliares | <u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático [^] | <u>Frecuentes</u> Colestasis, pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático [^] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad | <u>Frecuentes</u> Exantemas |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, artralgia <u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia | <u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones |
| Trastornos renales y urinarios | <u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda) <u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención urinaria, incontinencia urinaria | <u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal |

| | | |
|---|---|---|
| | <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | <u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia | <u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, astenia |
| Exploraciones complementarias | <u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | <u>Frecuentes</u> 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

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

Tabla 3. 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 | <u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) | <u>Muy Frecuentes</u> Neumonía [◇] <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , bronquitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇} |
| Trastornos endocrinos | <u>Muy frecuentes</u> Hipotiroidismo | |

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso | <u>Frecuentes</u> Hiperglucemia [◇] , disminución del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | | <u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo ^{◇,~} |
| Trastornos del sistema nervioso | <u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia | |
| Trastornos cardíacos | | <u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo ^{^,◇} , fibrilación auricular [◇] , insuficiencia cardíaca [◇] |
| Trastornos vasculares | <u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma | <u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar ^{^,◇} |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Muy frecuentes</u> Epistaxis [^] | |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia | <u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , náuseas, dolor dental |
| Trastornos hepatobiliares | <u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática | <u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito | <u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia | <u>Frecuentes</u> Dolor de espalda [◇] |
| Trastornos renales y urinarios | | <u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea) | <u>Frecuentes</u> Pirexia |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | <u>Frecuentes</u> Caídas |

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

ˆLa 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)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - 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
 - 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
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida

Tabla 4. 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 | <u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía <u>Frecuentes</u> Sinusitis | <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, neumonía◊ |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | <u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral | <u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas ^{^,◊} , carcinoma basocelular◊ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^,◊} , anemia◊ <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◊} , leucopenias◊ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Deshidratación | <u>Frecuentes</u> Deshidratación◊, hiponatremia, hipocalcemia |
| Trastornos psiquiátricos | <u>Frecuentes</u> Insomnio | |
| Trastornos del sistema nervioso | <u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica | <u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo |
| Trastornos del oído y del laberinto | <u>Frecuentes</u> Vértigo | |

| | | |
|--|---|--|
| Trastornos cardíacos | | <u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) ^{^,◇} , insuficiencia cardíaca |
| Trastornos vasculares | <u>Frecuentes</u> Hipotensión | <u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^,◇} , hipotensión [◇] |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Muy frecuentes</u> Disnea | <u>Frecuentes</u> Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas [◇] , vómitos [◇] , estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal | <u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , dolor abdominal [◇] , estreñimiento |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel | <u>Frecuentes</u> Exantemas |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular | <u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular [◇] , artralgia, dolor en las extremidades |
| Trastornos renales y urinarios | | <u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos | <u>Frecuentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fatiga |

[^]Ver sección 4.8 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
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el $\geq 1\%$ de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0% en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el $\geq 1\%$ 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
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos
 - 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 se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Tabla 5. 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 | <u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B | <u>Frecuencia no conocida</u> 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) | | <u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida | |
| Trastornos endocrinos | <u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | | <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^ |
| Trastornos hepatobiliares | <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^ | <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | <u>Poco frecuentes</u> Angioedema <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos |

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

La 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. La lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver secciones 4.6 y 5.3). 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 CALGB 100104 y el 16,4% frente al 0,7% en IFM 2005-02, 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 CALGB 100104 y el 2,4% de los pacientes en IFM 2005-02, 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 CALGB 100104 y el 0,3% frente al 0% en IFM 2005-02, 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 CALGB 100104 y el 13,0% frente al 2,9% en IFM 2005-02, 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 mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5% en Rd y Rd18), en comparación con MPT (15%). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6% en Rd y Rd18 en comparación con 0,7% en MPT).

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1% en Rd y Rd18), 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 mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1% en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (7,8%). Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7% en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 0,0% en MPp+p). La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4% en MPR+R/MPR+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 mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona).

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

- Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, la 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. La 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 linfoma de células del manto, la 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 mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia (ver sección 4.5).

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

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia 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 sección 4.4).

Segundas neoplasias malignas primarias

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

Leucemia mieloide aguda

- Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT (ver sección 4.4). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con 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 delección (5q) (ver sección 4.4). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (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 síndromes mielodisplásicos, 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 casos de hipertiroidismo (ver sección 4.4 Trastornos tiroideos).

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

En el estudio MCL-002, 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 MCL-002, se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte MCL-001, 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 MCL-001 (ver sección 4.4).

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX04

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, la lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

En SMD con deleción (5q), la lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

La 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.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la lenalidomida se han evaluado en dos estudios de fase III de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, en dos estudios de fase III de mieloma múltiple en recaída refractario, en un estudio de fase III y un estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos y en un estudio de fase II de linfoma de células del manto como se describe a continuación.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

- Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un ASCT

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: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

CALGB 100104

Eran candidatos los pacientes de entre 18 y 70 años con MM activo que precisaba 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. 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, utilizando una fecha de corte del 17 de diciembre 2009 (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 del 95% 0,27; 0,54; $p < 0,001$). La mediana de la SLP global fue de 33,9 meses (IC del 95% NE, NE) en el grupo de lenalidomida frente a 19,0 meses (IC del 95% 16,2; 25,6) en el grupo de placebo.

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

Los resultados del estudio, utilizando como fecha de corte 1 de febrero de 2016, se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: 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 del 95%) ^b | 56,9 (41,9; 71,7) | 29,4 (20,7; 35,5) |
| HR [IC del 95%] ^c ; valor p | 0,61 (0,48; 0,76); < 0,001 | |
| SLP2^e | | |
| Mediana ^a de tiempo de SLP2, meses (IC del 95%) ^b | 80,2 (63,3; 101,8) | 52,8 (41,3; 64,0) |
| HR [IC del 95 %] ^c ; valor p | 0,61 (0,48; 0,78); < 0,001 | |
| Supervivencia global | | |
| Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC del 95%) ^b | 111,0 (101,8; NE) | 84,2 (71,0; 102,7) |
| Supervivencia global a 8 años, % (EE) | 60,9 (3,78) | 44,6 (3,98) |
| HR [IC del 95%] ^c ; valor p ^d | 0,61 (0,46; 0,81); < 0,001 | |
| Seguimiento | | |
| Mediana ^f (mín., máx.), meses: todos los pacientes que sobrevivieron | 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;

^aLa mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

^bEl IC del 95% sobre la mediana.

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

^dEl 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.

^eVariable 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.

^fMediana de seguimiento tras el ASCT en todos los sujetos que sobrevivieron.

Fechas de corte de los datos: 17 de diciembre de 2009 y 01 de febrero de 2016

IFM 2005-02

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 supervivencia libre de progresión (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 supervivencia global. 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 SNMP (ver sección 4.4).

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, utilizando una fecha de corte del 7 de julio de 2010 (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 del 95% 0,41; 0,66; $p < 0,001$). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC del 95% 35,7; 42,4) en el grupo de lenalidomida frente a 22,8 meses (IC del 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, utilizando una fecha de corte del 1 de febrero de 2016 (seguimiento de 96,7 meses) sigue mostrando un beneficio en la SLP: HR = 0,57 (IC del 95% 0,47; 0,68; $p < 0,001$). La mediana de la SLP global fue de 44,4 meses (39,6, 52,0) en el grupo de lenalidomida frente a 23,8 meses (IC del 95% 21,2; 27,3) en el grupo de placebo. Para la SLP2, la HR observada fue de 0,80 (IC del 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 del 95% 58,1; 80,0) en el grupo de lenalidomida frente a 58,4 meses (IC del 95% 51,1; 65,0) en el grupo de placebo. Para la SG, la HR observada fue de 0,90: (IC del 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 del 95% 88,8; NE) en el grupo de lenalidomida frente a 88,1 meses (IC del 95% 80,7; 108,4) en el grupo de placebo.

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

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de 3 grupos (MM-020) en pacientes de 65 años o mayores o, si eran menores de 65 años, que no fueran candidatos para un trasplante de células madre por su negativa a someterse a dicho trasplante, o porque por razones de coste o de cualquier otro tipo, el trasplante de células madre no estuviera disponible para el paciente. El estudio (MM-020) comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) administradas durante 2 periodos de tiempo diferentes (es decir, hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18]) frente a mefalán, prednisona y talidomida (MPT) durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados (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), el estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS) y el país.

Los pacientes en los grupos de Rd y Rd18 tomaron 25 mg de lenalidomida una vez al día en los días del 1 al 21 de los ciclos de 28 días conforme al grupo del protocolo. Se administraron 40 mg de dexametasona una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial y la posología de Rd y Rd18 se ajustaron conforme a la edad y la función renal (ver sección 4.2). Los pacientes > 75 años recibieron una dosis de 20 mg de dexametasona una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Todos los pacientes recibieron profilaxis con anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, aspirina a dosis bajas) durante el estudio.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 1623 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd, 541 pacientes aleatorizados a Rd18 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 estadio III del ISS y el 9% tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina [CLCr] < 30 ml/min). La mediana de edad era de 73 años en los 3 grupos.

En un análisis actualizado de la SLP, SLP2 y Supervivencia Global (SG) utilizando la fecha de corte de 3 de marzo de 2014 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 7.

Tabla 7. Resumen de los datos globales de eficacia

| | Rd (N = 535) | Rd18 (N = 541) | MPT (N = 547) |
|---|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| SLP evaluada por el investigador – (meses) | | | |
| Mediana ^a de tiempo de SLP, meses (IC del 95%) ^b | 26,0 (20,7; 29,7) | 21,0 (19,7; 22,4) | 21,9 (19,8; 23,9) |
| HR [IC del 95%] ^c ; valor p ^d | | | |
| Rd frente a MPT | 0,69 (0,59; 0,80); < 0,001 | | |
| Rd frente a Rd18 | 0,71 (0,61; 0,83); < 0,001 | | |
| Rd18 frente a MPT | 0,99 (0,86; 1,14); 0,866 | | |
| SLP2^e – (meses) | | | |
| Mediana ^a de tiempo de SLP2, meses (IC del 95%) ^b | 42,9 (38,1; 47,4) | 40,0 (36,2; 44,2) | 35,0 (30,4; 37,8) |
| HR [IC del 95%] ^c ; valor p ^d | | | |
| Rd frente a MPT | 0,74 (0,63; 0,86); < 0,001 | | |
| Rd frente a Rd18 | 0,92 (0,78; 1,08); 0,316 | | |
| Rd18 frente a MPT | 0,80 (0,69; 0,93); 0,004 | | |
| Supervivencia global (meses) | | | |
| Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC del 95%) ^b | 58,9 (56,0; NE) | 56,7 (50,1; NE) | 48,5 (44,2; 52,0) |
| HR [IC del 95%] ^c ; valor p ^d | | | |
| Rd frente a MPT | 0,75 (0,62; 0,90); 0,002 | | |
| Rd frente a Rd18 | 0,91 (0,75; 1,09); 0,305 | | |
| Rd18 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^g n (%) | | | |
| 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 o RP | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| Duración de la respuesta (meses)^h | | | |
| Mediana ^a (IC del 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 therapy); 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; R = lenalidomida; Rd = Rd administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd 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 del 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).

^h 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 la lenalidomida en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 3 grupos (MM-015) en pacientes de 65 años o mayores con una creatinina sérica < 2,5 mg/dl. El estudio comparó lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPR) 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 estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS).

Este estudio investigó el uso del tratamiento combinado de MPR (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 supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 459 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 152 pacientes aleatorizados a MPR+R, 153 pacientes aleatorizados a MPR+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; cabe destacar que aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en cada grupo presentaban las siguientes características: estadio III del ISS, y aclaramiento de la creatinina < 60 ml/min. La mediana de edad fue de 71 años en los grupos de MPR+R y MPR+p y de 72 años en el grupo de MPp+p.

En un análisis de la SLP, SLP2 y SG con una fecha de corte de abril de 2013 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 8.

Tabla 8. Resumen de los datos globales de eficacia

| | MPR+R (N = 152) | MPR+p (N = 153) | MPp+p (N = 154) |
|--|----------------------------|--------------------|--------------------|
| SLP evaluada por el investigador – (meses) | | | |
| Mediana ^a de tiempo de SLP, meses (IC del 95%) | 27,4 (21,3; 35,0) | 14,3 (13,2; 15,7) | 13,1 (12,0; 14,8) |
| HR [IC del 95 %]; valor p | | | |
| MPR+R frente a MPp+p | 0,37 (0,27; 0,50); < 0,001 | | |
| MPR+R frente a MPR+p | 0,47 (0,35; 0,65); < 0,001 | | |
| MPR+p frente a MPp+p | 0,78 (0,60; 1,01); 0,059 | | |
| SLP2 – (meses) | | | |
| Mediana ^a de tiempo de SLP2, meses (IC del 95%) | 39,7 (29,2; 48,4) | 27,8 (23,1; 33,1) | 28,8 (24,3; 33,8) |
| HR [IC del 95 %]; valor p | | | |
| MPR+R frente a MPp+p | 0,70 (0,54; 0,92); 0,009 | | |
| MPR+R frente a MPR+p | 0,77 (0,59; 1,02); 0,065 | | |
| MPR+p frente a MPp+p | 0,92 (0,71; 1,19); 0,051 | | |

| Supervivencia global (meses) | | | |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC del 95%) | 55,9 (49,1; 67,5) | 51,9 (43,1; 60,6) | 53,9 (47,3; 64,2) |
| HR [IC del 95%]; valor p | | | |
| MPR+R frente a MPp+p | 0,95 (0,70; 1,29); 0,736 | | |
| MPR+R frente a MPR+p | 0,88 (0,65; 1,20); 0,43 | | |
| MPR+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 investigador (RC+RP) – (meses) | | | |
| Mediana ^a (IC del 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; R = lenalidomida; EE = enfermedad estable; RPMB = respuesta parcial muy buena.

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

^a 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 nuevo diagnóstico

Se realizó un estudio de fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico (ECOG E4A03) en 445 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico; 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 mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la supervivencia global a favor de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona tiende a disminuir.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) 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 mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, 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 (len/dex) 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 (placebo/dex) 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 ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con len/dex, y 176 en el tratado con placebo/dex. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con len/dex, y 175 en el tratado con placebo/dex.

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 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 len/dex frente al tratamiento con dexametasona sola 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 len/dex también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dex 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 placebo/dex recibieran el tratamiento con la combinación len/dex.

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 9 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 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 len/dex ($n=353$), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dex ($n=351$). La mediana de SLP fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con len/dex, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dex. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para len/dex y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dex. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con len/dex permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dex. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con len/dex, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dex. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dex 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 len/dex en relación con el grupo tratado con placebo/dex (HR = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], $p = 0,045$).

Tabla 9. Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

| Variable de evaluación | len/dex (n = 353) | placebo/dex (n = 351) | |
|---|----------------------------|----------------------------|---|
| Tiempo a evento | | | HR [IC 95%], valor de p^a |
| Mediana de tiempo a progresión [IC 95%], semanas | 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 95%], semanas | 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 Supervivencia global a 1 año | 164,3 [145,1-192,6] 82% | 136,4 [113,1-161,7] 75% | 0,833 [0,687-1,009], p = 0,045 |
| Tasa de respuestas | | | Odds ratio [IC 95%], valor de p^b |
| Respuesta global [n, %] Respuesta completa [n, %] | 212 (60,1) 58 (16,4) | 75 (21,4) 11 (3,1) | 5,53 [3,97-7,71], p < 0,001 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). La lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, la lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

Absorción

La lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, 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 concentración máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{máx}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, la 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* de (¹⁴C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

La lenalidomida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento (ver sección 4.4).

Biotransformación y eliminación

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que la lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración

de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que la lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

Los estudios *in vitro* indican que la lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios *in vitro* indican que la lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

La mayor parte de la lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90%, con un 4% de lenalidomida eliminada en heces.

El metabolismo de la lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de la lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de la 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.

Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de la lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{\text{máx}}$ 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. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Otros factores intrínsecos

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embrionario 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 la 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.

La lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron >2.000 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 linfocítica 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Lactosa anhidra

Cubierta de la cápsula

Elmistal 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras EFG

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Elmistal 20 mg cápsulas duras EFG

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Azul brillante (E133)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Amarillo crepúsculo (E 110)

Tinta de impresión

Shellac

Etanol

Alcohol isopropílico

Alcohol butílico

Propilenglicol

Solución de amoníaco

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/lámina de aluminio que contienen 7 cápsulas duras.

Elmistal 2,5 mg/5 mg cápsulas duras EFG

Tamaño de envase de 7 o de 21 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Elmistal 7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/25 mg cápsulas duras EFG

Tamaño de envase de 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir o triturar. En el caso de que el polvo de lenalidomida entre en contacto con la piel, se debe lavar la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón. En el caso de que el polvo de lenalidomida entre en contacto con las membranas mucosas, estas se deben lavar cuidadosamente con agua.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helm AG
Nordkanalstrasse 28
20097 Hamburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>