

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lenalidomida Piramal 2,5 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 53,5 mg de lactosa y 0,0274 mg de rojo allura AC (E129).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Tapa opaca de color azul oscuro y cuerpo opaco de color naranja claro, cuerpo de las cápsulas de tamaño n.º 4, 14-15 mm, con “LP” impreso en tinta negra en la tapa y “637” en el cuerpo y llenas de polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mieloma múltiple

Lenalidomida en monoterapia está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que han recibido un trasplante autólogo de células madre.

Lenalidomida como tratamiento de combinación con dexametasona, bortezomib y dexametasona o melfalán y prednisona (ver sección 4.2) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente que no son aptos para trasplante.

Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento anterior.

Síndromes mielodisplásicos

Lenalidomida Piramal en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

Linfoma de células del manto

Lenalidomida Piramal en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Linfoma folicular

Lenalidomida en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular tratados previamente (grado 1–3a).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con lenalidomida debe estar supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos anticancerosos.

Para todas las indicaciones que se describen a continuación:

- La dosis se modifica sobre la base de los hallazgos clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4).
- Se recomienda ajustar la dosis, durante el tratamiento y al reinicio del tratamiento, para manejar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otras reacciones adversas de grado 3 o 4 que se consideren relacionadas con la lenalidomida.
- En caso de neutropenia, debe tenerse en cuenta el uso de factores de crecimiento en el manejo del paciente.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde la omisión de una dosis, el paciente puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde la omisión de una dosis a la hora normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino que debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente.

Posología

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

- Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son aptos para trasplante

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

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

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

- *Pasos para la 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 procede

^a La reducción de la dosis de los dos medicamentos puede manejarse de forma independiente.

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Desciendan a $<25 \times 10^9/l$	Detener la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo ^a
Vuelvan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducir en un nivel de dosis cuando se reanude la administración en el ciclo siguiente

^a Si la toxicidad limitadora de la dosis (TLD) se produce el día >15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero descienda a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelva a $\geq 1 \times 10^9/l$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar la lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando se observan reacciones adversas hematológicas dependientes de la dosis distintas de la neutropenia	Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a dosis inferior 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) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida puede volver a introducirse al siguiente nivel de dosis superior (hasta la dosis inicial) cuando haya mejora de función de la médula ósea (sin 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 inicio de un nuevo ciclo).

• Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona seguidos de lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son aptos para trasplante

Tratamiento inicial: lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

La lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el RAN es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o los recuentos de plaquetas son $< 50 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada es lenalidomida 25 mg una vez al día por vía oral los días 1-14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. El bortezomib se administrará mediante inyección subcutánea ($1,3 \text{ mg/m}^2$ área de superficie corporal) dos veces por semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada 21 días. Para obtener más información sobre la dosis, pauta y ajustes de dosis de los medicamentos administrados con lenalidomida, ver sección 5.1 y la Ficha técnica o resumen de características del producto correspondiente.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Continuación del tratamiento: lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión

Continúe con lenalidomida 25 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

• *Pasos para la reducción de la dosis*

	Lenalidomida ^a
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg

^a La reducción de la dosis de todos los medicamentos puede manejarse de forma independiente

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Desciendan a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior una vez al día

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero descienda a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 1 \times 10^9/l$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando se observan reacciones adversas hematológicas dependientes de la dosis	Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día

distintas de la neutropenia

Para cada descenso posterior por debajo de $<0,5 \times 10^9/l$

Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior 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) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

• Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que no son aptos para trasplante

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es lenalidomida 10 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, melfalán 0,18 mg/kg por vía oral los días 1-4 de ciclos repetidos de 28 días y prednisona 2 mg/kg por vía oral los días 1-4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que reciban los 9 ciclos o que no pudieron recibir todo el tratamiento de combinación debido a intolerancia se tratan con lenalidomida en monoterapia como sigue: 10 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

• *Pasos para la 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 ^b	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 procede	0,25 mg/kg

*Si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero desciendan a $<25 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida y el melfalán al nivel de dosis -1
Para cada descenso posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día.

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero descienda a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando se observan reacciones adversas hematológicas dependientes de la dosis distintas de la neutropenia	Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior 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) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

• Mantenimiento con lenalidomida en los pacientes que han recibido un trasplante autólogo de células madre (TACM)

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de la recuperación hematológica adecuada posterior a TACM en los pacientes sin signos de progresión. La lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es lenalidomida 10 mg por vía oral una vez al día de manera continua (los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) administrada hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Después de 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

• *Pasos para la 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 menos de 5 mg (días 1-21 cada 28 días)	

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

• *Trombocitopenia*

Quando las plaquetas	Pauta recomendada
Desciendan a $<30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior una vez al día

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Quando el RAN	Pauta recomendada ^a
Descienda a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior 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) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$, los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9/l$ o, en función de la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, los recuentos de plaquetas son $<30 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

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

Los médicos responsables del tratamiento deben evaluar detenidamente las dosis de dexametasona para su uso, teniendo en cuenta el estado del paciente y el estado de la enfermedad.

• *Pasos para la 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 descendan a $<30 \times 10^9/l$ Vuelvan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Para cada descenso posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar menos de 5 mg una vez al día.

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero descienda a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando se observan reacciones adversas hematológicas dependientes de la dosis distintas de la neutropenia	Reanudar la lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Para cada descenso posterior por debajo de $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar menos de 5 mg 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) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)
---	--

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) - neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuye a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelve 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)

Suspensión de lenalidomida

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

Linfoma de células del manto

(LCM) Dosis recomendada

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

¹ - En países donde se comercializa la cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con lenalidomida al

	siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) - neutropenia	
Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuye a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuye a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o disminuye a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o una disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

Linfoma folicular (LF)

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<1 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$, a menos que sea secundario a la infiltración medular del linfoma.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 20 mg por vía oral una vez al día los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos de tratamiento. La dosis inicial recomendada de rituximab es de 375 mg/m² por vía intravenosa (i.v.) cada semana el ciclo 1 (días 1, 8, 15, y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días en los ciclos del 2 al 5.

• *Pasos para la reducción de la dosis*

Dosis inicial	20 mg una vez al día los días 1-21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	15 mg una vez al día los días 1-21, cada 28 días
Nivel de dosis -2	10 mg una vez al día los días 1-21, cada 28 días
Nivel de dosis -3	5 mg una vez al día los días 1-21, cada 28 días

Para ajustes de la dosis debido a toxicidad con rituximab, consulte la ficha técnica o resumen de características del producto correspondiente.

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Desciendan a $<50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y obtener un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelvan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -1)
Para cada descenso posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y obtener el hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelvan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -2, -3). No administrar menos del nivel de dosis -3

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Descienda a $<1,0 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o Descienda a $<1,0 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5$ °C) o Descienda a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y obtener el hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelva a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -1)
Para cada descenso posterior por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días, descenso a $<1,0 \times 10^9/l$ asociado a fiebre (temperatura corporal $\geq 38,5$ °C) o descenso a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelva a $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y obtener el hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar la lenalidomida al siguiente nivel de dosis inferior (nivel de dosis -2, -3). No administrar menos del nivel de dosis -3

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir G-CSF

Linfoma de células del manto (LCM) o Linfoma folicular (LF)

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Todos los pacientes deben recibir profilaxis para el SLT (alopurinol, rasburicasa o equivalente según las directrices institucionales) y estar bien hidratados (por vía oral) la primera semana del primer ciclo o durante un periodo de tiempo más largo si está indicado clínicamente. Para vigilar la aparición de SLT, es necesario obtener un panel de bioquímica de sangre semanal de los pacientes durante el primer ciclo y cuando esté indicado clínicamente.

La lenalidomida puede continuarse (mantener la dosis) en los pacientes con SLT analítico, SLT clínico de grado 1 o, a criterio del médico, reducir la dosis en un nivel y continuar con la lenalidomida. Debe administrarse una hidratación intravenosa intensa y un tratamiento médico adecuado según la práctica habitual local hasta corregir las anomalías electrolíticas. Puede ser necesario un tratamiento con rasburicasa para reducir la hiperuricemia.

La hospitalización del paciente será a criterio del médico.

En pacientes con SLT clínico de grado 2-4, debe interrumpirse la lenalidomida y obtenerse un panel de bioquímica semanalmente o cuando esté indicado clínicamente. Debe administrarse una hidratación intravenosa intensa y un tratamiento médico adecuado según la práctica habitual local hasta corregir las anomalías electrolíticas.

El tratamiento con rasburicasa y la hospitalización serán a criterio del médico. Cuando el SLT se resuelva a grado 0, reinicie la lenalidomida a la siguiente dosis inferior según el criterio del médico (ver sección 4.4).

Reacción de exacerbación tumoral

A criterio del médico, la lenalidomida puede continuarse en los pacientes con reacción de exacerbación tumoral (RET) grado 1 o 2 sin interrupción ni modificación de la dosis. A criterio del médico, puede administrarse un tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoesteroides de duración limitada o analgésicos opiáceos. En los pacientes con RET de grado 3 o 4, es necesario detener el tratamiento con lenalidomida e iniciar una terapia con AINE, corticoesteroides o analgésicos opiáceos. Cuando la RET se resuelva a grado ≤ 1 , reinicie el tratamiento con lenalidomida al mismo nivel de dosis durante el resto del ciclo. Los pacientes pueden recibir tratamiento para manejar los síntomas según las directrices para el tratamiento de la RTE de grado 1 y 2 (ver sección 4.4).

Todas las indicaciones

Para otras reacciones adversas de grado 3 o 4 que se consideren relacionadas con la lenalidomida, es necesario interrumpir el tratamiento, que solo se reiniciará al siguiente nivel de dosis inferior cuando la toxicidad se haya resuelto a grado ≤ 2 a criterio del médico.

Debe considerarse la interrupción o suspensión de la lenalidomida en caso de erupción cutánea de grado 2 o 3. La lenalidomida se debe suspender en caso de angioedema, reacción anafiláctica, erupción de

grado 4, erupción exfoliativa o vesicular o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar una vez suspendida debido a estas reacciones.

Poblaciones especiales

• Población pediátrica

Lenalidomida no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años por motivos de seguridad (ver sección 5.1).

• Población de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2. La lenalidomida se ha utilizado en ensayos clínicos en 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).

Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una disminución de la función renal, se debe prestar atención a la selección de la dosis y sería prudente vigilar la función renal.

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

Los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y 75 años y más deben ser evaluados antes de considerar el tratamiento (ver sección 4.4).

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

No se proponen ajustes de la dosis para 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 que recibieron lenalidomida, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas graves y reacciones adversas causantes de la suspensión del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida fue menos tolerada en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años de edad que en la población joven. Estos pacientes suspendieron el tratamiento a una tasa más alta debido a intolerancia (acontecimientos adversos de grado 3 o 4 y acontecimientos 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 más no fue significativamente diferente en los grupos de lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor predisposición en las personas de edad avanzada.

Síndromes mielodisplásicos

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

Linfoma de células del manto

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

Linfoma folicular

En los pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab, la tasa global de acontecimientos adversos es similar en los pacientes de 65 años o más y en los pacientes menores de 65 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los dos grupos de edad.

• Pacientes con insuficiencia renal

La lenalidomida se excreta principalmente por el riñón; los pacientes con mayores grados de insuficiencia renal pueden tener problemas de tolerancia del tratamiento (ver sección 4.4). Se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda vigilar la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, linfoma de células del manto o linfoma folicular.

Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante la totalidad del mismo en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave de la función renal o enfermedad renal terminal.

No hay experiencia con ensayos de fase 3 en la enfermedad renal terminal (ERT) (ACr <30 ml/min, con necesidad de hemodiálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (ACr)	Ajuste de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{ACr} < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave (ACr <30 ml/min, sin necesidad de diálisis)	7,5 mg una vez al día ² 15 mg cada dos días
Enfermedad renal terminal (ERT) (ACr <30 ml/min, con necesidad de diálisis)	5 mg una vez al día. Los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede incrementarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera bien.

² En los países donde está disponible la cápsula de 7,5 mg.

Síndromes mielodisplásicos

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

En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis		
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

- Etapas de reducción de la dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4, u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Linfoma de células del manto

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ 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.

Linfoma folicular

Función renal (ACr)	Ajuste de la dosis (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{ACr} < 60$ ml/min)	10 mg una vez al día ^{1,2}
Insuficiencia renal grave (ACr <30 ml/min, sin necesidad de diálisis)	No hay datos disponibles ³
Enfermedad renal terminal (ERT) (ACr <30 ml/min, con necesidad de diálisis)	No hay datos disponibles ³

¹ La dosis puede incrementarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente ha tolerado el tratamiento.

² En los pacientes con una dosis inicial de 10 mg, en caso de reducción de la dosis para manejar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4 u otra reacción adversa de grado 3 o 4.

En caso de toxicidad que se considere relacionada con la lenalidomida, no administrar menos de 5 mg en días alternos o 2,5 mg una vez al día.

³ Los pacientes con insuficiencia renal grave o ERT fueron excluidos del estudio.

Tras el inicio del tratamiento con lenalidomida, las modificaciones posteriores de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deben basarse en la tolerancia al tratamiento de cada paciente, como se ha descrito anteriormente.

• Pacientes con insuficiencia hepática

La lenalidomida no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia hepática y no hay recomendaciones específicas sobre la dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Lenalidomida cápsulas debe tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Debe evitarse la exposición directa al polvo; las cápsulas deben tragarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

Se recomienda presionar solo uno de los extremos de la cápsula para sacarla del blíster para reducir así el riesgo de deformación o ruptura 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 en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de prevención del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando la lenalidomida se administra en combinación con otros medicamentos, debe consultarse la ficha técnica o resumen de las características del producto correspondiente antes del inicio del tratamiento.

Advertencia sobre el embarazo

La lenalidomida está estructuralmente relacionada con la talidomida. La talidomida es un principio activo con efectos teratógenos graves conocidos en humanos que provoca anomalías congénitas potencialmente mortales. En monos, la lenalidomida provocó malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver secciones 4.6 y 5.3). Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera que provoque efectos teratógenos en humanos.

Es necesario cumplir las condiciones del Programa de prevención del embarazo en todas las pacientes, a menos que haya pruebas fiables de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente de sexo femenino o la pareja de un paciente de sexo masculino está en edad fértil excepto si cumple al menos uno de los siguientes criterios:

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

Asesoramiento

En las mujeres con capacidad de gestación, la lenalidomida está contraindicada a menos que se cumplan todas las condiciones siguientes:

- Comprende que se espera un riesgo teratógeno para el feto
- Comprende la necesidad de usar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupciones, al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la totalidad del tratamiento y al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir las recomendaciones sobre métodos anticonceptivos efectivos
- Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces
- Está informada y conoce las posibles consecuencias de embarazo y la necesidad de consultar rápidamente en caso de riesgo de embarazo
- Entiende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se dispense la lenalidomida después de un resultado negativo en una prueba de embarazo
- Entiende la necesidad y acepta hacerse pruebas de embarazo al menos cada 4 semanas, excepto en caso de esterilización tubárica confirmada
- Declara entender los riesgos y las precauciones necesarias que conlleva el uso de lenalidomida.

En los pacientes de sexo masculino que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que la lenalidomida está presente en el semen humano a niveles extremadamente bajos durante el tratamiento y no es detectable en el semen humano 3 días después de interrumpir el producto en sujetos sanos (ver sección 5.2). Como precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado como en caso de insuficiencia renal, todos los pacientes de sexo masculino que toman lenalidomida deben cumplir las siguientes condiciones:

- Comprender el riesgo teratogénico previsto si mantienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o una mujer con capacidad de gestación
- Comprender la necesidad de usar preservativo si mantienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o una mujer con capacidad de gestación que no usa un método anticonceptivo efectivo (incluso si el hombre se ha sometido a vasectomía), durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de las interrupciones de la dosis y/o el cese del tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras está tomando Lenalidomida o poco después de que haya dejado de tomar este medicamento, debe informar a su médico inmediatamente y que se recomienda derivar a la pareja de sexo femenino a un médico especializado o experimentado en teratología para evaluación y asesoramiento.

El médico responsable del tratamiento debe asegurarse de que las mujeres en edad fértil:

- Cumplen las condiciones del Programa de prevención del embarazo, incluida la confirmación de que su nivel de comprensión es adecuado
- La paciente ha aceptado las condiciones antes mencionadas.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo durante al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida e incluso en caso de interrupción de la dosis a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia absoluta y continua confirmada mensualmente. Si no ha establecido un método anticonceptivo efectivo, la paciente debe ser derivada a un profesional sanitario con la formación adecuada para recibir asesoramiento anticonceptivo a fin de iniciar una anticoncepción.

Los siguientes se consideran ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema intrauterino (SIU) con liberación de levonorgestrel
- Sistema “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Esterilización tubárica
- Relaciones sexuales únicamente con una pareja masculina vasectomizada; la vasectomía debe estar confirmada con dos análisis de semen negativos
- Píldoras solamente de progesterona que inhiben la ovulación (p. ej., desogestrel)

Dado el mayor riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida en un tratamiento de combinación y, en menor medida, en los pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto que toman lenalidomida en monoterapia, los anticonceptivos orales combinados no están recomendados (ver también sección 4.5). Si una paciente está usando actualmente un método anticonceptivo oral combinado, debe cambiar a uno de los métodos eficaces que figuran arriba. El riesgo de tromboembolismo venoso persiste 4–6 semanas después de la suspensión del método anticonceptivo oral combinado. La eficacia de los esteroides anticonceptivos puede reducirse durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección 4.5).

Los implantes y los sistemas intrauterinos que liberan levonorgestrel están asociados a un mayor riesgo de infección en el momento de la inserción y a hemorragias vaginales irregulares. Se debe considerar el uso de antibióticos profilácticos, especialmente en los pacientes con neutropenia.

Por lo general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no se recomiendan debido al posible riesgo de infección en el momento de la inserción y a la pérdida de sangre menstrual, que puede ser peligrosa para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

Pruebas de embarazo

De acuerdo con la práctica local, deben realizarse pruebas de embarazo supervisadas médicamente con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml a las mujeres con capacidad de gestación tal como se describe a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican la abstinencia absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la emisión de la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día. La dispensación de lenalidomida a las mujeres en edad fértil debe realizarse en el plazo de 7 días desde la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento

Debe realizarse una prueba de embarazo supervisada médicamente durante la consulta, cuando se prescriba lenalidomida o en los 3 días anteriores a la visita al médico cuando la paciente haya utilizado un método anticonceptivo efectivo durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no está embarazada cuando comienza el tratamiento con lenalidomida.

Seguimiento y final del tratamiento

Debe repetirse una prueba de embarazo supervisada médicamente al menos cada 4 semanas, que incluyen al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de esterilización tubárica confirmada. Las pruebas de embarazo deben realizarse el día de la visita de prescripción o en los 3 días anteriores a la visita al médico.

Precauciones adicionales

Los pacientes deben recibir instrucciones de no dar nunca este medicamento a otra persona y de devolver las cápsulas a su farmacéutico al final del tratamiento para su eliminación segura.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni durante al menos 7 días tras la suspensión de la lenalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores deben usar guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula.

Las mujeres que estén embarazadas o sospechen que pueden estar embarazadas no deben manipular el blíster o la cápsula (ver sección 6.6).

Materiales educativos y restricciones de prescripción y dispensación

Con el fin de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a la lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización proporcionará material de formación para los profesionales sanitarios para reforzar las advertencias sobre la teratogenicidad de la lenalidomida, dar asesoramiento sobre anticoncepción antes del inicio del tratamiento y orientar sobre la necesidad de las pruebas de embarazo. El médico que realiza la prescripción debe informar a los pacientes de ambos sexos del riesgo teratogénico previsto y de las estrictas medidas de prevención del embarazo según lo especificado en el Programa de prevención del embarazo y facilitar a los pacientes material informativo del paciente, la tarjeta del paciente y/o la herramienta equivalente de acuerdo con el sistema nacional de tarjeta del paciente aplicado. Se ha

aplicado un sistema de distribución controlada nacional en colaboración con cada autoridad nacional competente. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente para la prescripción y/o controles de dispensación, así como la recopilación de datos detallados relacionados con la indicación para una supervisión estricta del uso fuera de indicación dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la emisión de la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día. La dispensación de lenalidomida a las mujeres en edad fértil debe realizarse en el plazo de 7 días desde la prescripción y tras obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo supervisada médicamente. Las prescripciones a las mujeres en edad fértil pueden ser para una duración máxima del tratamiento de 4 semanas de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2) y las prescripciones a todos los demás pacientes pueden ser para una duración máxima del tratamiento de 12 semanas.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Infarto de miocardio

Se ha notificado infarto de miocardio en pacientes tratados con lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos y en los 12 primeros meses cuando se usa en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos –incluida una trombosis previa– deben ser objeto de una estricta vigilancia, y deben tomarse medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de la lenalidomida con dexametasona está asociada a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Se ha observado riesgo de tromboembolismo venoso en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se ha asociado a un menor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en tratamiento de combinación (ver secciones 4.5 y 4.8).

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de la lenalidomida y dexametasona está asociada a un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (predominantemente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) y se ha observado en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es inferior en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en un tratamiento de combinación.

Por consiguiente, los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida la trombosis previa, deben ser objeto de una estricta vigilancia. Deben tomarse medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). La administración concomitante de fármacos eritropoyéticos o los antecedentes de acontecimientos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico en estos pacientes. Por lo tanto, los fármacos eritropoyéticos u otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de trombosis, tales como el tratamiento hormonal sustitutivo, se deben utilizar con precaución en los pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona. Una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl debe dar lugar a la suspensión de los fármacos eritropoyéticos.

Se recomienda a pacientes y médicos que estén atentos para detectar signos y síntomas de tromboembolismo. Hay que indicar a los pacientes que soliciten atención médica si experimentan síntomas como disnea, dolor torácico o hinchazón del brazo o la pierna. Debe recomendarse el uso de medicamentos antitrombóticos profilácticos, especialmente en los pacientes con factores adicionales de riesgo trombótico. La decisión de tomar medidas profilácticas antitrombóticas se debe tomar tras una evaluación concienzuda de cada uno de los factores de riesgo subyacente del paciente.

Si el paciente experimenta algún acontecimiento tromboembólico, debe suspenderse el tratamiento e iniciarse un tratamiento anticoagulante estándar. Una vez que el paciente se ha estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se han tratado las complicaciones del acontecimiento tromboembólico, es posible reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original tras una evaluación de riesgo-beneficio. El paciente debe continuar con el tratamiento anticoagulante durante el curso del tratamiento con lenalidomida.

Hipertensión pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar y durante el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Debe obtenerse un hemograma completo, que incluya recuento leucocitario con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito, en el momento inicial, cada semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida y cada mes en adelante para vigilar las citopenias. En los pacientes con linfoma de células del manto, el programa de vigilancia debe ser cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y al inicio de cada ciclo posteriormente. En el linfoma folicular, el programa de vigilancia debe ser semanal durante las 3 primeras semanas del ciclo 1 (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2-4 y al inicio de cada ciclo posteriormente. Puede ser necesario interrumpir y/o reducir la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, debe tener en cuenta el uso de factores de crecimiento en el manejo del paciente. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente los episodios febriles. Se aconseja a pacientes y médicos que permanezcan alerta ante los signos y síntomas de hemorragia, incluidas las petequias y epistaxis, especialmente en el caso de pacientes que reciben medicamentos concomitantes capaces de provocar hemorragias (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos). La administración concomitante de lenalidomida con otros fármacos mielosupresores debe realizarse con precaución.

- Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que han recibido TACM tratados con lenalidomida de mantenimiento

Las reacciones adversas del estudio CALGB 100104 incluyeron los acontecimientos notificados después de melfalán en dosis altas y TACM (MDA/ASCT), así como los acontecimientos del periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron después del inicio del tratamiento de mantenimiento. En el IFM 2005 02, las reacciones adversas fueron del periodo de tratamiento de mantenimiento únicamente.

En general, se observó neutropenia de grado 4 a mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida que en los grupos de mantenimiento con placebo en los 2 estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con MMND que recibieron TACM (32,1 % frente a 26,7 % [16,1 % frente a 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el CALGB 100104 y 16,4 % frente a 0,7 % en el IFM 2005 02 respectivamente). Se notificaron AA surgidos durante el tratamiento de

neutropenia causante de suspensión de la lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en el CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en el IFM 2005 02 respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 a frecuencias similares en los grupos de mantenimiento con lenalidomida y en los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (0,4 % frente a 0,5 % [0,4 % frente a 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el CALGB 100104 y 0,3 % frente a 0 % de en el IFM 2005 02 respectivamente). Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente los episodios febriles, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis (ver sección 4.2).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 a mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida que en los grupos de mantenimiento con placebo en los estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con MMND que recibieron TACM (37,5 % frente a 30,3 % [17,9 % frente a 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el CALGB 100104 y 13,0 % frente a 2,9 % en el IFM 2005 02 respectivamente). Se aconseja a pacientes y médicos que permanezcan alerta ante los signos y síntomas de hemorragia, incluidas las petequias y epistaxis, especialmente en el caso de pacientes que reciben medicamentos concomitantes capaces de provocar hemorragias (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Se observó neutropenia de grado 4 a menor frecuencia en el grupo de la lenalidomida combinación con bortezomib y dexametasona (RVd) que en el grupo comparador de Rd (2,7 % frente a 5,9 %) en el estudio SWOG S0777. Se notificó neutropenia febril de grado 4 a frecuencias similares en el grupo de RVd y el grupo de Rd (0,0 % frente a 0,4 %). Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente los episodios febriles; puede ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis (ver sección 4.2).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 a mayor frecuencia en el grupo de RVd que en grupo comparador de Rd (17,2 % frente a 9,4 %).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona en dosis bajas

Se observó neutropenia de grado 4 en los grupos de lenalidomida en combinación con dexametasona en menor medida en que en el grupo comparador (8,5 % en Rd [tratamiento ininterrumpido] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de cuatro semanas], frente al 15 % del grupo de melfalán/prednisona/talidomida, ver sección 4.8). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 concordaron con el grupo comparador (0,6 % en los pacientes tratados con Rd y Rd18 en los tratados con lenalidomida/dexametasona, frente al 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 brazo comparador (8,1 % frente a 11,1 % respectivamente).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de la lenalidomida con melfalán y prednisona en los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (34,1 % en el grupo de melfalán, prednisona y lenalidomida, seguido de los pacientes tratados con lenalidomida [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida, seguidos de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8). Los episodios de

neutropenia febril de grado 4 fueron poco frecuentes (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, frente al 0,0 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8).

La combinación de la lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con 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 anterior se asocia a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 episodios fueron poco frecuentes (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8).

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8).

- Síndromes mielodisplásicos

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

- Linfoma de células del manto

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

- Linfoma folicular

La combinación de lenalidomida y rituximab en pacientes con linfoma folicular está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 en comparación con los pacientes del grupo de placebo/rituximab. La neutropenia febril y la trombocitopenia de grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo de lenalidomida/rituximab (ver sección 4.8).

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las enfermedades concomitantes que influyan en la función tiroidea antes del inicio del tratamiento. Se recomienda una vigilancia inicial e ininterrumpida de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

La lenalidomida está estructuralmente relacionada con la talidomida, de la que se sabe que provoca neuropatía periférica grave.

No se observó ningún aumento de la neuropatía periférica con lenalidomida en combinación con dexametasona o melfalán y prednisona o lenalidomida en monoterapia ni con el uso a largo plazo de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

La combinación de lenalidomida con bortezomib intravenoso y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia a una mayor frecuencia de la neuropatía periférica. La frecuencia fue inferior cuando el bortezomib se administró por vía subcutánea. Para obtener más información, ver sección 4.8 y la FT/RCP del bortezomib.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

Dado que la lenalidomida tiene actividad antineoplásica, pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral (SLT). **Se han notificado casos, incluyendo casos mortales, de SLT y Reacciones de Exacerbación Tumoral (RET) (ver sección 4.8).** Los pacientes en riesgo de SLT y RET son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Es necesario actuar con precaución al introducir la lenalidomida en estos pacientes. Estos pacientes deben vigilarse con atención, especialmente durante el primer ciclo o el aumento escalonado de la dosis, y es necesario tomar las precauciones adecuadas.

- Linfoma de células del manto

Se recomienda una vigilancia y evaluación cuidadosas para detectar RET. Los pacientes con linfoma de células del manto de Índice pronóstico internacional (International Prognostic Index, MIPI) elevado en el momento del diagnóstico o enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥ 7 cm en el diámetro más largo) en el momento inicial pueden presentar 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 experimentaron RET de grado 1 y 2 recibieron tratamiento con corticoesteroides, AINE y/o analgésicos opiáceos para manejar los síntomas de RET. La decisión de tomar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una atenta evaluación clínica de cada paciente (ver secciones 4.2 y 4.8).

- Linfoma folicular

Se recomienda una vigilancia y evaluación cuidadosas para detectar RET. La exacerbación tumoral puede imitar la PE. Los pacientes que experimentaron RET de grado 1 y 2 recibieron tratamiento con corticoesteroides, AINE u analgésicos opiáceos para manejar los síntomas de RET. La decisión de tomar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una atenta evaluación clínica de cada paciente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Se recomienda una vigilancia y evaluación cuidadosas para detectar SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados y recibir profilaxis para el SLT, además de hacerse análisis bioquímicos semanales durante el primer ciclo o más, según esté indicado clínicamente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Carga tumoral

- Linfoma de células del manto

La lenalidomida no está recomendada para el tratamiento de pacientes con una alta carga tumoral si hay disponibles opciones de tratamiento alternativas.

Muerte prematura

En general, en el estudio MCL 002 se observó un aumento aparente de las muertes prematuras (en el plazo de 20 semanas). Los pacientes con una alta carga tumoral al inicio presentan mayor riesgo de muerte prematura; en el grupo de lenalidomida hubo 16/81 (20 %) muertes prematuras y en el grupo de control, 2/28 (7 %) muertes prematuras. Las cifras correspondientes de las 52 semanas fueron 32/81 (40 %) y 6/28 (21 %) (ver sección 5.1).

Acontecimientos adversos

En el estudio MCL 002, durante el ciclo de tratamiento 1, a 11/81 (14 %) pacientes con una alta carga tumoral del grupo de lenalidomida se les retiró el tratamiento, frente a 1/28 (4 %) del grupo de control. El motivo principal de la retirada del tratamiento en los pacientes con una alta carga tumoral durante el ciclo de tratamiento 1 del grupo de lenalidomida fueron los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

Por tanto, los pacientes con una alta carga tumoral deben ser objeto de una vigilancia atenta para detectar reacciones adversas (ver sección 4.8) que incluya los signos de reacción de exacerbación tumoral (RET). Consulte la sección 4.2 para hallar los ajustes de la dosis para la RET. La alta carga tumoral se definió como al menos una lesión ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones ≥ 3 cm.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas, incluidos angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves como SSJ, NET y DRESS, en pacientes tratados con lenalidomida (ver sección 4.8). Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones e indicarles que soliciten atención médica de inmediato si experimentan estos síntomas. La lenalidomida se debe suspender en caso de angioedema, reacción anafiláctica o erupción exfoliativa o vesicular o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reanudar tras la suspensión por estas reacciones. Debe considerarse la interrupción o suspensión de la lenalidomida por otras formas de reacción cutánea, en función de la gravedad. Los pacientes que sufrieron reacciones alérgicas durante el tratamiento con talidomida deben ser vigilados con atención, ya que se ha publicado una posible reacción cruzada entre la lenalidomida y la talidomida en la literatura. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grave asociada al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Segundos cánceres primarios

Se ha observado un aumento de los segundos cánceres primarios (SCP) en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados previamente que recibieron lenalidomida/dexametasona (1,38 por 100 años-persona) en comparación con los controles (1,38 por 100 años-persona). Los SCP no invasivos incluyen cánceres basocelulares o de células escamosas la piel. La mayoría de los SCP invasivos fueron tumores sólidos.

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no aptos para trasplante, se ha observado una tasa de incidencia de SCP hematológicos (casos de LMA, SMD) 4,9 veces superior en los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona) en comparación con el melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

Se ha observado una incidencia de SCP sólidos 2,12 veces superior en los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona (1,57 por 100 años-persona) en comparación con el 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 18 meses, la tasa de incidencia de SCP hematológicos (0,16 por 100 años-persona) no fue mayor que con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

Se ha observado una tasa de incidencia de SCP sólidos 1,3 veces superior en los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante 18 meses (1,58 por 100 años-persona) en comparación con la talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

En los pacientes recientemente diagnosticados de mieloma múltiple que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la tasa de incidencia de SCP hematológicos fue de 0,00–0,16 por 100 años-persona y la tasa de incidencia de SCP sólidos, de 0,21–1,04 por 100 años-persona.

El aumento del riesgo de segundos cánceres primarios asociados a la lenalidomida es relevante también en el contexto de MMND después de un trasplante de células madre. Aunque este riesgo todavía no se ha caracterizado completamente, se debe tener en cuenta a la hora de considerar y usar lenalidomida en este contexto.

La tasa de incidencia de cánceres hematológicos, sobre todo LMA, SMD y neoplasias malignas de linfocitos B (linfoma de Hodgkin incluido) fue de 1,31 por 100 años-persona en los grupos de lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona en los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona en los pacientes expuestos a lenalidomida después de TACM y 0,60 por 100 años-persona en los pacientes no expuestos a lenalidomida después de TACM). La tasa de incidencia de SCP sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona en los grupos de lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona en los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona en los pacientes expuestos a lenalidomida después de TACM y 0,60 por 100 años-persona en los pacientes no expuestos a lenalidomida después de TACM).

El riesgo de aparición de SCP hematológico debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después del uso de melfalán en dosis altas y TACM. Los médicos deben evaluar detenidamente a los pacientes antes y durante el tratamiento mediante cribado estándar de cáncer para detectar la aparición de SCP e instaurar el tratamiento que esté indicado.

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

- Cariotipo

Las variables iniciales, entre las que incluye la citogenética compleja, están asociadas a progresión a LMA en los sujetos que dependen de las transfusiones y presentan una anomalía Del (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de la lenalidomida en síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1, los sujetos que presentaban una citogenética compleja mostraron el riesgo acumulado de progresión a LMA a 2 años estimado más alto (38,6 %). La tasa de progresión a LMA a 2 años estimada en los pacientes con una anomalía aislada Del (5q) fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % de los pacientes con Del (5q) y una anomalía citogenética adicional.

En consecuencia, se desconoce la relación beneficio/riesgo del tratamiento con lenalidomida cuando el SMD está asociado a Del (5q) y citogenética compleja.

- Estado de TP53

Una mutación de TP53 está presente en el 20 y el 25 % de los pacientes con SMD de bajo riesgo con Del 5q y se asocia a un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). En un análisis a posteriori de un ensayo clínico de la lenalidomida en síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1 (MDS 004), la tasa estimada de progresión a LMA a 2 años fue del 27,5 % en los pacientes con IHC p53 positiva (nivel de corte de la tinción nuclear fuerte del 1 %, mediante evaluación inmunohistoquímica de la proteína p53 como un sustituto del estado mutacional de TP53) y del 3,6 % en los pacientes con IHC p53 negativa ($p = 0,0038$) (ver sección 4.8).

Progresión a otros cánceres en el linfoma de células del manto

En el linfoma de células del manto, la LMA, los cánceres de linfocitos B y el cáncer de piel no melanómico (CPNM) constituyen riesgos identificados.

Segundos cánceres primarios en el linfoma folicular

En un estudio del LNHi recidivante/refractario que incluyó pacientes con linfoma folicular, no se observó un mayor riesgo de SCP en el grupo de lenalidomida/rituximab, en comparación con el grupo de placebo/rituximab. Hubo SCP hematológicos de la LMA en 0,29 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab, en comparación con 0,29 por 100 años-persona en los pacientes que recibieron placebo/rituximab. La tasa de incidencia de SCP sólidos y hematológicos (excluyendo los cánceres de piel no melanómicos) fue de 0,87 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab, en comparación con 1,17 por 100 años-persona en los pacientes que recibieron placebo/rituximab con un seguimiento de 30,59 meses de mediana (intervalo, de 0,6 a 50,9 meses).

Los cánceres de piel no melanómicos constituyen riesgos identificados y comprenden los carcinomas epidermoides de la piel o los carcinomas basocelulares.

Los médicos deben vigilar a los pacientes para detectar la aparición de SCP. Cuando se plantea un tratamiento con lenalidomida, debe tenerse en cuenta tanto el posible beneficio de la lenalidomida como el riesgo de SCP.

Trastornos hepáticos

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en tratamientos de combinación: insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis mixta colestásica/citolítica. Los mecanismos de la hepatotoxicidad grave provocada por el fármaco siguen siendo desconocidos, aunque, en algunos casos, son posibles factores de riesgo la enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel inicial de enzimas hepáticas elevado y, posiblemente, el tratamiento con antibióticos.

Se han notificado con frecuencia pruebas de función hepática anormales que, por lo general, fueron asintomáticas y reversibles tras la interrupción de la administración. Una vez que los parámetros vuelven a la situación inicial, puede considerarse el tratamiento a una dosis más baja.

La lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de más reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad. Se recomienda vigilar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes de infección hepática vírica o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe que están relacionados con disfunción hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son más propensos a sufrir infecciones como la neumonía. Se ha observado una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con MMND que no son aptos para trasplante, y con lenalidomida de mantenimiento en comparación con placebo en pacientes con MMND que habían recibido TACM. Se han producido infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo de infección conocidos deben ser objeto de una estricta vigilancia. Es necesario indicar a todos los pacientes que soliciten atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.), lo que permite un manejo temprano para reducir la gravedad.

Reactivación vírica

Se han notificado casos de reactivación vírica en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de herpes zóster o reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación vírica han tenido un resultado 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 retención temporal o la suspensión permanente del tratamiento con lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado.

En ocasiones infrecuentes se ha notificado reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron lenalidomida y que anteriormente habían sido infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda que dio lugar a la suspensión del tratamiento con lenalidomida y la instauración de un tratamiento antiviral adecuado. Es necesario determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. En los pacientes que dan positivo para infección por el VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe actuar precaución cuando se administra lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con anti HBC positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes deben ser objeto de una estricta vigilancia para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos mortales, con lenalidomida. La LMP se ha notificado de algunos meses a varios años después de iniciar el tratamiento con lenalidomida. En general, los casos se han dado en pacientes tratados con dexametasona concomitante o que recibieron un tratamiento previo con otros medicamentos quimioterapéuticos inmunodepresores. Los médicos deben controlar a los pacientes a intervalos regulares y considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos o signos o síntomas cognitivos o conductuales. Los pacientes también deben tener en cuenta informar del tratamiento a su pareja o cuidadores, ya que estos pueden notar síntomas de los que el paciente no es consciente.

La evaluación de la LMP debe estar basada en el examen neurológico, la resonancia magnética cerebral y el análisis de líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con prueba para el VJC. Una PCR para detectar el VJC negativa no descarta LMP. Puede estar justificado realizar un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede emitir un diagnóstico alternativo.

En caso de presunta LMP, debe suspenderse la administración posterior del tratamiento hasta descartar LMP. Si se confirma la LMP, la lenalidomida se debe suspender de forma permanente.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Hubo una tasa más alta de intolerancia (acontecimientos adversos de grado 3 o 4, acontecimientos adversos graves, suspensión) en pacientes con >75 años, estadio III en el ISS, estado funcional ECOG ≥ 2 o ACr <60 ml/min cuando la lenalidomida se administra en combinación. Los pacientes deben ser evaluados para determinar su capacidad de tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional ECOG ≥ 2 o ACr <60 ml/min (ver secciones 4.2 y 4.8).

Cataratas

Se han notificado cataratas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se utilizó durante un tiempo prolongado. Se recomienda un control regular de la capacidad visual.

Excipientes

Lenalidomida Piramal cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Lenalidomida Piramal cápsulas contiene rojo allura AC (E129), que puede provocar reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos eritropoyéticos u otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de trombosis, tales como el tratamiento hormonal sustitutivo, se deben utilizar con precaución en los pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con 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 las diversas concentraciones analizadas no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5. Por lo tanto, no se prevé una inducción causante de reducción de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales, si la lenalidomida se administra en monoterapia. Sin embargo, se sabe que la dexametasona es un inductor débil o moderado del CYP3A4, y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a los transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Deben tomarse medidas efectivas para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

La administración concomitante de varias dosis de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de R- y S-warfarina. La administración concomitante de una única dosis de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la lenalidomida. Sin embargo, no se sabe si hay alguna interacción durante el uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático débil o moderado y no se conoce su efecto en la warfarina. Se recomienda una vigilancia estrecha de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante con lenalidomida 10 mg una vez al día incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en el 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %-28,2 %]. Se desconoce si el efecto será diferente en el uso clínico (dosis más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, se recomienda vigilar la concentración de digoxina durante el tratamiento con lenalidomida.

Estatinas

Hay un mayor riesgo de rabdomiólisis cuando se administran estatinas con lenalidomida, que puede ser simplemente aditivo. Está justificado reforzar la vigilancia clínica y analítica, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Dexametasona

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

Interacciones con los inhibidores de la glicoproteína P (P-gp)

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado su potencial teratógeno, la lenalidomida debe prescribirse dentro de un Programa de prevención del embarazo (ver sección 4.4) a menos que haya pruebas fiables de que el paciente no tiene capacidad de gestación.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo. Si se produce un embarazo en una mujer tratada con lenalidomida, es necesario interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especializado o experimentado en teratología para evaluación y asesoramiento. Si se produce un embarazo en la pareja de un paciente de sexo masculino que toma lenalidomida, se recomienda derivar a la pareja de sexo femenino a un médico especializado o experimentado en teratología para evaluación y asesoramiento.

La lenalidomida está presente en el semen humano a niveles extremadamente bajos durante el tratamiento y no es detectable en el semen humano 3 días después de interrumpir el producto en sujetos sanos (ver sección 5.2). Como precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con tiempo de eliminación prolongado como la insuficiencia renal, todos los pacientes de sexo masculino que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante la totalidad del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento si su pareja está embarazada o en edad fértil y no usa métodos anticonceptivos.

Embarazo

La lenalidomida está estructuralmente relacionada con la talidomida. La talidomida es un principio activo con efectos teratógenos graves conocidos en humanos que provoca anomalías congénitas potencialmente mortales.

En monos, la lenalidomida provocó malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver sección 5.3). Por lo tanto, se prevé que la lenalidomida tenga efectos teratógenos y la lenalidomida 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

Un estudio de fertilidad en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 veces la dosis humana de 25 mg y 10 mg respectivamente, basada en el área de superficie corporal) no produjo efectos adversos sobre la fertilidad ni 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 ha notificado fatiga, mareos, somnolencia, vértigo y visión borrosa con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda actuar con precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que han recibido TACM tratados con lenalidomida en mantenimiento

Se ha aplicado una estrategia conservadora para determinar las reacciones adversas en el CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron los acontecimientos notificados después de HDM/TACM, así como los acontecimientos del periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos producidos después del inicio del tratamiento de mantenimiento indica que las frecuencias descritas en la tabla 1 pueden ser mayores que las observadas realmente durante el periodo de tratamiento de mantenimiento. En el IFM 2005-02, las reacciones adversas fueron del periodo de tratamiento de mantenimiento únicamente.

Las reacciones adversas graves que se observaron con más frecuencia (≥ 5 %) con mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron:

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

En el estudio IFM 2005-02, las reacciones adversas observadas con más 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 más frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % después del inicio del tratamiento de mantenimiento]) y trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), erupción cutánea (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 %]).

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En el estudio SWOG S0777, las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia (≥ 5 %) con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron:

- Hipotensión (6,5 %), infección pulmonar (5,7 %), deshidratación (5,0 %)

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron: Fatiga (73,7 %), neuropatía periférica (71,8 %), trombocitopenia (57,6 %), estreñimiento (56,1 %), hipocalcemia (50,0 %).

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona en dosis bajas

Las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia (≥ 5 %) con lenalidomida en combinación con dexametasona en dosis bajas (Rd y Rd18) que con melfalán, prednisona y talidomida (MPT) fueron:

- Neumonía (9,8 %)
- Insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con más 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 %), erupción cutánea (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia (≥ 5 %) con melfalán, prednisona y lenalidomida, seguidos de lenalidomida en mantenimiento (MPR+R) o melfalán, prednisona y

lenalidomida, seguidos de placebo (MPR+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguidos de placebo (MPp+p) fueron:

- Neutropenia febril (6,0 %)
- Anemia (5,3 %)

Las reacciones adversas observadas con más 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 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

Pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

En dos estudios de fase III controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron expuestos a la combinación de lenalidomida/dexametasona y 351 a la combinación de placebo/dexametasona.

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

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) (ver sección 4.4)
- Neutropenia de grado 4 (ver sección 4.4).

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

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad general de la lenalidomida en los pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en datos de un total de 286 pacientes de un estudio de fase II y un estudio de fase III (ver sección 5.1). En la fase II, los 148 pacientes estaban en tratamiento con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes recibieron lenalidomida 5 mg, 69 pacientes recibieron lenalidomida 10 mg y 67 pacientes recibieron placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendían a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo 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 más frecuencia que se dieron con mayor 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 %), erupción cutánea (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de la lenalidomida en los pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes del estudio de fase II controlado y aleatorizado MCL-002 (ver sección 5.1). Además, las reacciones adversas al fármaco del estudio de apoyo MCL-001 se han incluido en la tabla 3.

Las reacciones adversas graves observadas con más 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 %)
- Embolismo pulmonar (3,6 %)
- Diarrea (3,6 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que fueron más frecuentes 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 erupción cutánea (incluida dermatitis alérgica) (16,2 %).

En general, en el estudio MCL-002 se observó un aumento aparente de las muertes prematuras (en el plazo de 20 semanas). Los pacientes con una alta carga tumoral al inicio presentan mayor riesgo de muerte prematura; en el grupo de lenalidomida hubo 16/81 (20 %) muertes prematuras y en el grupo de control, 2/28 (7 %) muertes prematuras. Las cifras correspondientes de las 52 semanas fueron 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %) (ver sección 5.1).

Durante el ciclo de tratamiento 1, a 11/81 (14 %) pacientes con una alta carga tumoral del grupo de lenalidomida se les retiró el tratamiento, frente a 1/28 (4 %) del grupo de control. El motivo principal de la retirada del tratamiento en los pacientes con una alta carga tumoral durante el ciclo de tratamiento 1 del grupo de lenalidomida fueron los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %). La alta carga tumoral se definió como al menos una lesión ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones ≥ 3 cm.

Linfoma folicular

El perfil de seguridad global de la lenalidomida en combinación con rituximab en los pacientes con linfoma folicular tratados previamente se basa en los datos de 294 pacientes del estudio de fase III controlado y aleatorizado NHL-007. Además, las reacciones adversas al fármaco del estudio de apoyo NHL-008 se han incluido en la tabla 5.

Las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia (con una diferencia de al menos 1 punto porcentual) en el estudio NHL-007 en el grupo de lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo de placebo/rituximab fueron:

- Neutropenia febril (2,7 %)
- Embolismo pulmonar (2,7 %)
- Neumonía (2,7 %)

En el estudio NHL-007, las reacciones adversas observadas con más frecuencia en el grupo de lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo de placebo/rituximab (con al menos una frecuencia el 2 % superior entre los grupos) fueron neutropenia (58,2 %), diarrea (30,8 %), leucopenia (28,8 %), estreñimiento (21,9 %), tos (21,9 %) y fatiga (21,9 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se dan las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con lenalidomida por la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ 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 correspondiente de la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Resumen tabulado de la monoterapia en el MM

La tabla siguiente se deriva de los datos recopilados durante los estudios en pacientes con MMND que recibieron TACM y mantenimiento con lenalidomida. Los datos no se ajustaron en función de 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 del mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 1. RAM notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con mantenimiento con lenalidomida

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u> La neumonía^{◊,a}, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis[◊], gripe[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasofaringitis, rinitis</p> <p><u>Frecuentes</u> Infección[◊], infección urinaria^{◊,*}, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar[◊]</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neumonía^{◊,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> Hipopotasiemia</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> Embolismo 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 de función hepática anormales</p>	<p><u>Frecuentes</u> Pruebas de función hepática anormales</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u> Erupción cutánea, piel seca</p>	<p><u>Frecuentes</u> Erupción cutánea, prurito</p>

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares <u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Astenia, fatiga, pirexia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia

[◊] Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con MMND que habían recibido un TACM

* Se aplica a las reacciones adversas graves al fármaco únicamente

[^] Ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

^a El término de AA combinado “neumonía” incluye los TP siguientes: Bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía, neumonía por Klebsiella, neumonía por legionela, neumonía por micoplasma, neumonía estreptocócica, neumonía vírica, trastorno pulmonar, neumonitis

^b El término de AA combinado “sepsis” incluye los TP siguientes: Sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, shock séptico, sepsis por estafilococos

^c El término de AA combinado “neuropatía periférica” incluye los siguientes términos preferentes (TP): Neuropatía periférica, Neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía

^d El término de AA combinado “trombosis venosa profunda” incluye los TP siguientes: Trombosis venosa profunda, trombosis, trombosis venosa

Resumen tabulado del tratamiento de combinación en el MM

La tabla siguiente se deriva de los datos recopilados durante los estudios del mieloma múltiple con tratamiento de combinación. Los datos no se ajustaron en función de la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de referencia en los estudios fundamentales del mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 2. RAM notificadas en los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, dexametasona o melfalán y prednisona

Clasificación de órganos sistema/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 las infecciones oportunistas) [◊] , nasofaringitis, faringitis, bronquitis [◊] , rinitis <u>Frecuentes</u> Sepsis ^{◊,◊◊} , infección pulmonar ^{◊◊} , infección urinaria ^{◊◊} , sinusitis [◊]	<u>Frecuentes</u> Neumonía ^{◊,◊◊} , infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas las infecciones oportunistas) [◊] , celulitis [◊] , sepsis ^{◊,◊◊} , infección pulmonar ^{◊◊} , bronquitis [◊] , infección respiratoria ^{◊◊} , infección urinaria ^{◊◊} , enterocolitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular ^{^,◊} , cáncer [^] epidermoide de la piel ^{^,◊,*}	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda [◊] , síndrome mielodisplásico [◊] , carcinoma epidermoide de la piel ^{^,◊,**}

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
		<u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de linfocitos T [◇] , Carcinoma basocelular ^{^,◇} , síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombocitopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , trastorno hemorrágico [^] , leucopenia, linfopenia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇} , pancitopenia [◇] <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombocitopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , leucopenia, linfopenia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇} , pancitopenia [◇] , anemia hemolítica <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, 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, hipoglucemia, hipocalcemia [◇] , hiponatremia [◇] , deshidratación ^{◇◇} , disminución del apetito ^{◇◇} , pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia ⁺	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia ^{◇,◇◇} , hiperglucemia, hipocalcemia [◇] , diabetes mellitus [◇] , hipofosfatemia, hiponatremia [◇] , hiperuricemia, gota, deshidratación ^{◇◇} , 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 ^{◇◇} , parestesia, mareos ^{◇◇} , temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, problemas de equilibrio, síncope ^{◇◇} , neuralgia, disestesia	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas ^{◇◇} <u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular [◇] , mareos ^{◇◇} , síncope ^{◇◇} , neuralgia <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , accidente isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u>

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Agudeza visual reducida	Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), acúfenos	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular ^{◊,◊◊} , bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístoles ventriculares	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) ^{^,◊} , fibrilación auricular ^{◊,◊◊} , insuficiencia cardíaca congestiva [◊] , taquicardia, insuficiencia cardíaca ^{◊,◊◊} , isquemia miocárdica [◊]
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Acontecimientos tromboembólicos venosos [^] , predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar ^{^,◊,◊◊} , hipotensión ^{◊◊} <u>Frecuentes</u> Hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Acontecimientos tromboembólicos venosos [^] , predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar ^{^,◊,◊◊} <u>Frecuentes</u> Vasculitis, hipotensión ^{◊◊} , hipertensión <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea ^{◊,◊◊} , epistaxis [^] , tos <u>Frecuentes</u> Disfonía	<u>Frecuentes</u> Dificultad respiratoria [◊] , disnea ^{◊,◊◊} , dolor pleurítico ^{◊◊} , hipoxia ^{◊◊}
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea ^{◊,◊◊} , estreñimiento [◊] , dolor abdominal ^{◊◊} , náuseas, vómitos ^{◊◊} , dispepsia, boca seca, estomatitis <u>Frecuentes</u> Hemorragia gastrointestinal (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) ^{^,◊,◊◊} , disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, caecitis	<u>Frecuentes</u> Hemorragia gastrointestinal ^{^,◊,◊◊} , obstrucción del intestino delgado ^{◊◊} , diarrea ^{◊◊} , estreñimiento [◊] , dolor abdominal ^{◊◊} , náuseas, vómitos ^{◊◊}
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy frecuentes</u> Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada <u>Frecuentes</u> Lesión hepatocelular ^{◊◊} , pruebas de función hepática anormales [◊] , hiperbilirrubinemia	<u>Frecuentes</u> Colestasis [◊] , hepatotoxicidad, daño hepatocelular ^{◊◊} , alanina aminotransferasa elevada, pruebas de función hepática anormales [◊] <u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia hepática [^]

Clasificación de los órganos del sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia hepática [^]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Erupciones cutáneas ^{◊◊} , prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, piel seca, hiperpigmentación de la piel, eczema, eritema <u>Poco frecuentes</u> Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos ^{◊◊} , coloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Erupciones cutáneas ^{◊◊} <u>Poco frecuentes</u> Erupción cutánea farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos ^{◊◊}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Debilidad muscular ^{◊◊} , espasmos musculares, dolor óseo [◊] , dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda ^{◊,◊◊}), dolor en las extremidades, mialgia, artralgia [◊] <u>Frecuentes</u> Inflamación articular	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular ^{◊◊} , dolor óseo [◊] , dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda ^{◊,◊◊}) <u>Poco frecuentes</u> Inflamación articular
Trastornos renales y urinarios	<u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda) ^{◊,◊◊} <u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención de orina, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal
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 gripal (que incluye pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y rigores) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico ^{◊,◊◊} , letargo	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga ^{◊,◊◊} <u>Frecuentes</u> Edema periférico, pirexia ^{◊,◊◊} , astenia
Exploraciones complementarias	<u>Muy frecuentes</u> Fosfatasa alcalina en sangre elevada <u>Frecuentes</u>	

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Proteína C reactiva elevada	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Caída, contusión [^]	

[∅] Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con MMND que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

[^] Ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

[∅] Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona o con melfalán y prednisona

⁺ Se aplica a las reacciones adversas graves al fármaco únicamente

^{*} En los ensayos clínicos se notificó cáncer epidermoide de la piel en pacientes tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles

^{**} Se notificó carcinoma epidermoide de la piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles

Resumen tabulado de la monoterapia

Las tablas siguientes se derivan de los datos recopilados durante los principales estudios en monoterapia para síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto.

Tabla 3. RAM notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con mantenimiento con lenalidomida

Clasificación de órganos sistema/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 las infecciones oportunistas) [∅]	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía [∅] <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas las infecciones oportunistas) [∅] , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^,∅} , neutropenia ^{^,∅} , leucopenia	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^,∅} , neutropenia ^{^,∅} , leucopenia <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 de hierro, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia [∅] , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		<u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo ^{∅,~}

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto agudo de miocardio ^{^,◊} , fibrilación auricular [◊] , insuficiencia cardíaca [◊]
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Acontecimientos tromboembólicos venosos [^] , predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar ^{^,◊}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis [^]	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea [◊] , dolor abdominal (incluido alto), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◊] , náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas de función hepática anormales	<u>Frecuentes</u> Pruebas de función hepática anormales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Erupciones cutáneas, piel seca, prurito	<u>Frecuentes</u> Erupciones cutáneas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (como 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 gripal (que incluye pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<u>Frecuentes</u> Caída

[^] ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

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

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

Algoritmo aplicado para la inclusión en la FT/RCP: Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III están incluidas en la FT/RCP de la UE. Para estas RAM, se realizó una verificación 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 fue mayor que en el estudio de fase III, el acontecimiento se incluyó en la FT/RCP de la UE a la frecuencia observada en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado a los síndromes mielodisplásicos:

- El estudio de fase III de los síndromes mielodisplásicos (doble ciego, población de seguridad, hay diferencias entre la lenalidomida 5/10 mg y el placebo por pauta posológica inicial en al menos 2 sujetos)
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento con ≥ 5 % de los sujetos en tratamiento con lenalidomida y una diferencia de al menos el 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento de grado 3 o 4 en el 1 % de los sujetos en tratamiento con lenalidomida y al menos el 1 % de diferencia en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento en el 1 % de los sujetos en tratamiento con lenalidomida y al menos el 1 % de diferencia en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de los síndromes mielodisplásicos
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento con ≥ 5 % de los sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento de grado 3 o 4 en el 1 % de los sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento en el 1 % de los sujetos tratados con lenalidomida

Tabla 4. RAM notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida

Clasificación de órganos del sistema/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 las infecciones oportunistas) [◊] , nasofaringitis, neumonía [◊] <u>Frecuentes</u> Sinusitis	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas las infecciones oportunistas) [◊] , neumonía [◊]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> reaccion de exacerbacion tumoral, cáncer epidermoide de la piel ^{^,◊} , carcinoma basocelular ^{^,◊}
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , leucopenia [◊] , anemia [◊] neutropenia ^{^,◊} <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◊}	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] ◊, anemia [◊] <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◊} , leucopenia [◊]

Clasificación de los órganos del sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
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 sensitiva 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 [◇] , embolismo 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> Erupciones cutáneas (incluida la dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, piel seca	<u>Frecuentes</u> Erupciones cutáneas
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 gripal (que incluye pirexia [◇] , tos) <u>Frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fatiga

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Escalofríos	

^ ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

◇ Acontecimientos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos del linfoma de células del manto. Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase II controlado del linfoma de células del manto
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento con ≥ 5 % de los sujetos del grupo de lenalidomida y al menos el 2 % de diferencia en la proporción entre la lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento de grado 3 o 4 en ≥ 1 % de los sujetos del grupo de lenalidomida y al menos el 1,0 % de diferencia en la proporción entre la lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento en ≥ 1 % de los sujetos del grupo de lenalidomida y al menos el 1,0 % de diferencia en la proporción entre la lenalidomida y el grupo de control
- Estudio de fase II con un único grupo del linfoma de células del manto
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento con ≥ 5 % de los sujetos
 - Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento de grado 3 o 4 notificados en 2 sujetos o más
 - Todos los acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento notificados en 2 sujetos o más

Resumen tabulado del tratamiento de combinación en el LF

La tabla siguiente se deriva de los datos recopilados durante los estudios principales (NHL-007 y NHL-008) con lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con linfoma folicular.

Tabla 5: RAM notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab

Clasificación de órganos del sistema/Término	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e Infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u> Infección de las vías respiratorias altas</p> <p><u>Frecuentes</u> Neumonía◇, gripe, bronquitis, sinusitis, infección urinaria</p>	<p><u>Frecuentes</u> Neumonía◇, sepsis◇, infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección urinaria, celulitis◇</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<p><u>Muy frecuentes</u> Exacerbación tumoral^</p> <p><u>Frecuentes</u> Carcinoma epidermoide de la piel◇,^,+</p>	<p><u>Frecuentes</u> Carcinoma basocelular^,◇</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^,◇, anemia◇, trombocitopenia^, leucopenia**, linfopenia***</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^,◇</p> <p><u>Frecuentes</u> Anemia◇, trombocitopenia^, neutropenia febril◇, pancitopenia, leucopenia**, linfopenia***</p>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, hipopotasemia</p> <p><u>Frecuentes</u> Hipofosfatemia, deshidratación</p>	<p><u>Frecuentes</u> Deshidratación, hipercalcemia\diamond, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio</p>	
Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Muy frecuentes</u> Cefalea, mareos</p> <p><u>Frecuentes</u> Neuropatía sensitiva periférica, disgeusia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Síncope</p>
Trastornos cardiacos	<p><u>Poco frecuentes</u> Arritmia\diamond</p>	
Trastornos vasculares	<p><u>Frecuentes</u> Hipotensión</p>	<p><u>Frecuentes</u> Embolismo[^] pulmonar,\diamond, hipotensión</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><u>Muy frecuentes</u> Disnea\diamond, tos</p> <p><u>Frecuentes</u> Dolor orofaríngeo, disfonía</p>	<p><u>Frecuentes</u> Disnea\diamond</p>
Trastornos gastrointestinales	<p><u>Muy frecuentes</u> Dolor abdominal\diamond, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia</p> <p><u>Frecuentes</u> Dolor abdominal alto, estomatitis, boca seca</p>	<p><u>Frecuentes</u> Dolor abdominal\diamond, diarrea, estreñimiento, estomatitis</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u> Erupción cutánea*, prurito</p> <p><u>Frecuentes</u> Piel seca, sudoración nocturna, eritema</p>	<p><u>Frecuentes</u> Erupción cutánea*, prurito</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u> Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello</p>	<p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor de cuello</p>
Trastornos renales y urinarios		<p><u>Frecuentes</u> Daño renal agudo\diamond</p>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia
	<u>Frecuentes</u> Malestar general, escalofríos	
Exploraciones complementarias	<u>Muy frecuentes</u> Alanina aminotransferasa elevada	
	<u>Frecuentes</u> Pérdida de peso, bilirrubina en sangre elevada	

^ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

Algoritmo aplicado para el linfoma folicular:

Ensayo controlado de fase III:

- o RAM de NHL-007: Todos los AA surgidos durante el tratamiento con $\geq 5,0$ % de los sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y al menos una frecuencia (%) el 2,0 % superior en el grupo de Len en comparación con el grupo de control - (población de seguridad)
- o RAM de grado 3/4 de NHL-007: Todos los AA surgidos durante el tratamiento de grado 3 o grado 4 con al menos el 1,0 % de los sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y una incidencia al menos el 1,0 % superior en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control - (población de seguridad)
- o RAM graves de NHL-007: Todos los AA graves surgidos durante el tratamiento con al menos el 1 % de los sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y una frecuencia al menos el 1,0 % superior en el grupo de lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo de control - (población de seguridad)

Ensayo de fase III del LF con un solo grupo:

- o RAM de NHL-008: Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento con $\geq 5,0$ % de los sujetos
- o RAM de grado 3/4 de NHL-008: Todos los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento de grado 3/4 notificados en $\geq 1,0$ % de los sujetos
- o RAM de NHL-008: Todos los acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento notificados en $\geq 1,0$ % de los sujetos

◇Acontecimientos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos del linfoma folicular

+ Se aplica a las reacciones adversas graves al fármaco únicamente

* La erupción cutánea incluye el TP de erupción cutánea y erupción cutánea maculopapular

**La leucopenia incluye el TP de leucopenia y de descenso del recuento de leucocitos

***La linfopenia incluye el TP de linfopenia y de descenso del recuento de linfocitos

Resumen tabulado de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores identificadas en los ensayos clínicos pivotaes, la tabla siguiente se deriva de los datos recopilados a partir de los datos poscomercialización.

Tabla 6. RAM notificadas en el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Clasificación de órganos sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones víricas, que incluyen herpes zóster y reactivación del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones víricas, que incluyen herpes zóster y reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral

Clasificación de órganos del sistema/Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras</u> Reacción anafiláctica^ <u>Frecuencia no conocida</u> Rechazo de trasplante de órgano sólido	<u>Raras</u> Reacción anafiláctica^
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común <u>Hipertensión pulmonar</u>	<u>Raro</u> Hipertensión pulmonar <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (que incluye las perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Insuficiencia hepática aguda^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	<u>Frecuencia no conocida</u> Insuficiencia hepática aguda^, 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 farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos^

^ ver sección 4.8 Descripción de algunas reacciones adversas

Descripción de algunas reacciones adversas

Teratogenicidad

La lenalidomida está estructuralmente relacionada con la talidomida. La talidomida es un principio activo con efectos teratogénos graves conocidos en humanos que provoca anomalías congénitas potencialmente mortales. En monos, la lenalidomida provocó malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver secciones 4.6 y 5.3). Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se prevén efectos teratogénos en humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que han recibido TACM tratados con mantenimiento con lenalidomida

El mantenimiento con lenalidomida después de TACM está asociado a una mayor frecuencia de neutropenia de grado 4 en comparación con el placebo de mantenimiento (32,1 % frente a 26,7 % [16,1 % frente a 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y 16,4 % frente a 0,7 % en IFM 2005-02 respectivamente). Se notificaron AA surgidos durante el tratamiento de neutropenia causante de suspensión de la lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en el CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en el IFM 2005-02 respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 a frecuencias similares en los grupos de mantenimiento con lenalidomida y en los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (0,4 % frente a 0,5 % [0,4 % frente a 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el CALGB 100104 y 0,3 % frente a 0 % en el IFM 2005-02 respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida después de TACM está asociado a una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el mantenimiento con placebo (37,5 % frente a 30,3 % [17,9 % frente a 4,1 % tras el inicio del mantenimiento en el tratamiento] en CALGB 100104 y 13,0 % frente a 2,9 % en IFM 2005-02 respectivamente).

- Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son aptos para trasplante y reciben lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

Se observó neutropenia de grado 4 en el grupo de RVd en menor medida que en el grupo de Rd comparador (2,7 % frente a 5,9 %) en el estudio SWOG S0777. Se notificó neutropenia febril de grado 4 a frecuencias similares en el grupo de RVd en comparación con el grupo de Rd (0,0 % frente a 0,4 %).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en el grupo de RVd en mayor medida que en el grupo de Rd comparador (17,2 % frente a 9,4 %).

- Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico está asociada a una menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18, en comparación con MPT (15 %)). Se observó neutropenia febril de grado 4 con poca frecuencia (0,6 % en Rd y Rd18 en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico está asociada a 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 aptos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de la lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico está asociada a una mayor frecuencia de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (7,8 %). Se observó una mayor frecuencia de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPR+R/MPR+p en comparación con 0,0 % en MPp+p).

La combinación de la lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente está asociada a una mayor frecuencia 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 está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron poco frecuentes (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona).

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

• Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, la lenalidomida está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida, en comparación con 14,9 % en pacientes 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 con placebo. La lenalidomida está asociada a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37 % en los pacientes tratados con lenalidomida, en comparación con 1,5 % en pacientes con placebo en el estudio de fase III).

• Pacientes con linfoma de células del manto

En pacientes con linfoma de células del manto, la lenalidomida está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % de los pacientes tratados con lenalidomida, en comparación con 33,7 % de 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.

• Pacientes con linfoma folicular

La combinación de lenalidomida con rituximab en el linfoma folicular está asociada a una mayor tasa de neutropenia de grado 3 o grado 4 (50,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida/rituximab, en comparación con 12,2 % en los pacientes tratados con placebo/rituximab). Todas las neutropenias de grado 3 o 4 fueron reversibles con la interrupción o reducción de la dosis y/o un tratamiento sintomático con factores de crecimiento. Además, se observó neutropenia febril con poca frecuencia (2,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida/rituximab, en comparación con 0,7 % en los pacientes tratados con placebo/rituximab).

La lenalidomida en combinación con rituximab está asociada también a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 (1,4 % en los pacientes tratados con lenalidomida/rituximab, en comparación con 0 % en pacientes con placebo/rituximab).

Tromboembolismo venoso

El riesgo de TVP y EP aumenta en asociación con el uso de la combinación de lenalidomida y dexametasona 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 linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia (ver sección 4.5).

La administración concomitante de fármacos eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico en estos pacientes.

Infarto de miocardio

Se ha notificado infarto de miocardio en pacientes tratados con lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en varias clases 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 y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas, incluidos angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves como SSJ, NET y DRESS con el uso de lenalidomida. En la literatura se ha notificado una posible reacción cruzada entre la lenalidomida y la talidomida.

Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grave asociada al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida (ver sección 4.4).

Segundos cánceres primarios

En los ensayos clínicos en pacientes tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, principalmente cánceres basocelulares o epidermoides de la piel.

Leucemia mieloide aguda

• Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en los ensayos clínicos del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que recibían tratamiento con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/TACM (ver sección 4.4). Este aumento no se observó en los ensayos clínicos del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en los pacientes que tomaban lenalidomida en combinación con dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

• Síndromes mielodisplásicos

Las variables iniciales, entre las que incluye la citogenética compleja y la mutación TP53, están asociadas a progresión a LMA en los sujetos que dependen de las transfusiones y presentan una anomalía Del (5q) (ver sección 4.4). El riesgo acumulado de progresión a LMA a 2 años estimado fue del 13,8 % en los pacientes con una anomalía aislada Del (5q), en comparación con el 17,3 % de los pacientes con Del (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6 % de los pacientes con un cariotipo complejo.

En un análisis a posteriori de un ensayo clínico de la lenalidomida en los síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión estimada a LMA a 2 años fue del 27,5 % en los pacientes con IHC-p53 positiva y del 3,6 % en los pacientes con IHC-p53 negativa ($p = 0,0038$). En los pacientes con IHC-p53 positiva, se observó una menor tasa de progresión a LMA en los pacientes que lograron una respuesta de independencia transfusional (IT) (11,1 %) en comparación con quienes no respondieron al tratamiento (34,8 %).

Trastornos hepáticos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización (frecuencia no conocida): insuficiencia hepática aguda y colestasis (ambas potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis citolítica/colestásica mixta.

Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando la lenalidomida se administra 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 experimentaron RET, en comparación con el 0 % del grupo de control. La mayoría de los acontecimientos se produjeron en el ciclo 1, todos fueron evaluados como relacionados con el tratamiento y la mayoría de los casos notificados fueron de grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI elevado en el momento del diagnóstico o enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥ 7 cm en el diámetro más largo) en el momento inicial pueden presentar 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 complementario MCL-001, aproximadamente el 10 % de los pacientes experimentaron RET; todas las notificaciones fueron de grado 1 o 2 de intensidad y todos fueron evaluados como relacionados con el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos se produjeron en el ciclo 1. No hubo informes de SLT en el estudio MCL-001 (ver sección 4.4).

En el estudio NHL-007, se notificó RET en 19/146 (13,0 %) pacientes del grupo de lenalidomida/rituximab frente a 1/148 (0,7 %) pacientes del grupo de placebo/rituximab. La mayoría de las RET (18 de 19) notificadas en el grupo de lenalidomida/rituximab ocurrieron durante dos primeros ciclos de tratamiento. Un paciente con LF del grupo de lenalidomida/rituximab experimentó un acontecimiento de RET de grado 3, frente a ningún paciente del grupo de placebo/rituximab. En el estudio NHL-008, 7/177 (4,0 %) pacientes con LF experimentaron RET; (3 informes fueron de grado 1 y 4 informes fueron de grado 2 de intensidad); mientras que 1 notificación se consideró grave. En el estudio NHL-007, se produjo SLT en 2 pacientes con LF (1,4 %) del grupo de lenalidomida/rituximab y en ningún paciente con LF del grupo de placebo/rituximab; ningún paciente experimentó un acontecimiento de grado 3 o 4. Hubo SLT en 1 paciente con LF (0,6 %) del estudio NHL-008. Este único acontecimiento fue identificado como reacción adversa grave de grado 3. En el estudio NHL-007 ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento con lenalidomida/rituximab debido a RET o SLT.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden provocar complicaciones sépticas y estar asociadas a un resultado 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 hay experiencia específica en el tratamiento de las sobredosis de lenalidomida en pacientes, aunque en estudios de búsqueda de dosis algunos pacientes se han expuesto a un máximo de 150 mg y, en estudios de dosis única, algunos pacientes se han expuesto a hasta 400 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos estudios fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunodepresores. Código ATC: L04AX04.

Mecanismo de acción

La lenalidomida se une directamente al cereblon, un componente de un complejo de enzima E3 ubiquitina ligasa del anillo de Cullin que incluye la proteína de unión a ácido desoxirribonucleico (ADN) dañado 1 (DDB1), Cullin 4 (CUL4) y el regulador de Cullins 1 (Roc1). En las células hematopoyéticas, la unión de la lenalidomida al cereblon recluta las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores transcripcionales linfoides, lo que da lugar a su ubiquitinación y posterior degradación y produce efectos citotóxicos directos e inmunomoduladores.

En concreto, la lenalidomida inhibe la proliferación y potencia la apoptosis de ciertas células tumorales hematopoyéticas (que incluyen células tumorales plasmáticas de MM, células tumorales plasmáticas de linfoma folicular y las que presentan deleciones del cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK) y aumenta el número de linfocitos NK, T y NK T. En SMD con deleción (5q), lenalidomida muestra inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

La combinación de lenalidomida y rituximab aumenta la ADCC y la apoptosis tumoral directa en las células de linfoma folicular.

El mecanismo de acción de la lenalidomida incluye también actividades adicionales como propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. La lenalidomida inhibe la angiogénesis bloqueando la migración y la adhesión de las células endoteliales y la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+ e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- α , IL-6) por los monocitos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la lenalidomida se han evaluado en seis estudios de fase III en el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y dos estudios de fase III en el mieloma múltiple recidivante refractario, en un estudio de fase 3 y un estudio de fase 2 de síndromes mielodisplásicos, en un estudio de fase 2 de linfoma de células del manto y en un estudio de fase 3 y un estudio de fase 3b de iNHL, como se describe a continuación.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

• Mantenimiento con lenalidomida en los pacientes que han recibido TACM

La eficacia y la seguridad de la lenalidomida en mantenimiento se evaluaron en dos estudios de fase III controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos con 2 brazos, grupos paralelos: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

CALGB 100104

Eran aptos para participar en el estudio los pacientes de entre 18 y 70 años de edad con MM activo que necesita tratamiento y sin progresión previa tras el tratamiento inicial.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 en el plazo de 90-100 días desde el TACM a recibir lenalidomida o placebo de mantenimiento. La dosis de mantenimiento fue de 10 mg una vez al día los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días (aumento de un máximo de 15 mg una vez al día después de 3 meses en ausencia de toxicidad limitadora de la dosis) y el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

El criterio principal de valoración de la eficacia en el estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o la muerte, lo que se produjera primero; el estudio no tenía potencia estadística para el criterio de valoración de la supervivencia global. En total, fueron aleatorizados 460 pacientes: 231 pacientes a lenalidomida y 229 pacientes a placebo. Las características demográficas y de la enfermedad estaban equilibradas en ambos grupos.

El estudio rompió el ciego siguiendo las recomendaciones del comité de vigilancia de datos después de que superara el umbral del análisis provisional programado de la SLP. Tras la ruptura del ciego, se permitió a los pacientes del grupo de placebo pasar a recibir lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad.

Los resultados de la SLP en la ruptura del ciego, después del análisis provisional programado, con fecha de corte de 17 de diciembre de 2009 (15,5 meses de seguimiento), reveló un 62 % de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de la lenalidomida (HR = 0,38; IC del 95 % 0,27, 0,54; $p < 0,001$). La mediana de la SLP global fue 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 en la SLP tanto en el subgrupo de pacientes con RC como en el subgrupo de pacientes que no lograron RC.

Los resultados del estudio, utilizando como fecha de corte el 1 de febrero de 2016, se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Resumen de los datos de la eficacia global

	Lenalidomida (N = 231)	Placebo (N = 229)
SSP evaluada por el investigador		
Mediana ^a del tiempo de SSP, meses (IC del 95 %) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)

	Lenalidomida (N = 231)	Placebo (N = 229)
HR [IC del 95 %] ^c ; valor de p ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
SSP2^e		
Mediana ^a del tiempo de SSP2, meses (IC del 95 %) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [IC del 95 %] ^c ; valor de p ^d	0,61 (0,48, 0,78); <0,001	
Supervivencia global		
Mediana ^a del tiempo de SG, meses (IC del 95 %) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
Tasa de supervivencia a 8 años, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [IC del 95 %] ^c ; valor de p ^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	
Seguimiento		
Mediana ^f (mín, máx), meses: todos los pacientes supervivientes	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); máx = máximo; mín = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SSP = supervivencia sin progresión;

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

^b El IC del 95 % sobre la mediana.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox para comparar las funciones de peligros asociados a los grupos de tratamiento indicados.

^d El valor de p se basa en las diferencias entre los grupos de tratamiento indicados en la prueba del intervalo logarítmico no estratificada de la curva de Kaplan-Meier.

^e Criterios de valoración exploratorios (SSP2). Lenalidomida recibida por los sujetos del grupo de placebo que pasaron antes de la PE a la ruptura del ciego del estudio no se consideró tratamiento de segunda línea.

^f Mediana del seguimiento posterior a TACM para todos los pacientes supervivientes.

Fechas de corte de los datos: 17 de diciembre de 2009 y 1 de febrero de 2016

IFM 2005-02

Eran aptos para participar en el estudio los pacientes <65 años en el momento del diagnóstico que habían recibido un TACM y habían obtenido al menos una respuesta de enfermedad estable en el momento de la recuperación hematológica. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir lenalidomida o placebo de mantenimiento (10 mg una vez al día los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días, incrementados hasta a 15 mg una vez al día después de 3 meses en ausencia de toxicidad limitadora de la dosis) después de 2 ciclos de consolidación con lenalidomida (25 mg/día, días de 1-21 de un ciclo de 28 días). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

El criterio principal de valoración fue la SLP definida desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o la muerte, lo que se produjera primero; el estudio no tenía potencia estadística para el criterio de valoración de la supervivencia global. En total, fueron aleatorizados 614 pacientes: 307 pacientes a lenalidomida y 307 pacientes a placebo.

El estudio rompió el ciego siguiendo las recomendaciones del comité de vigilancia de datos después de que superara el umbral del análisis provisional programado de la SLP. Tras la ruptura del ciego, los pacientes que recibieron placebo no pasaron al tratamiento con lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. El grupo de lenalidomida se suspendió como medida de seguridad proactiva después de observar un desequilibrio en los SCP (ver sección 4.4).

Los resultados de la SLP en la ruptura del ciego, después del análisis provisional programado, con fecha de corte de 7 de julio de 2010 (31,4 meses de seguimiento), reveló un 48 % de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de la lenalidomida (HR = 0,52; IC del 95 % 0,41, 0,66; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue 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 en la SLP fue menor en el subgrupo de pacientes con RC que en el subgrupo de pacientes que no lograron RC.

La SLP actualizada, con fecha de corte de 1 de febrero de 2016 (96,7 meses de seguimiento) continúa mostrando beneficios 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. En la SLP2, el HR observado fue de 0,80 (IC del 95 % 0,66, 0,98; p = 0,026) con lenalidomida frente al 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. En la SG, el HR observado fue de 0,90: (IC del 95 % 0,72, 1,13; p = 0,355) con lenalidomida frente a placebo. La mediana del tiempo de supervivencia global 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 bortezomib y dexametasona en pacientes que no son aptos para trasplante de células madre

El estudio SWOG S0777 evaluó la adición de bortezomib a una base de lenalidomida y dexametasona, como tratamiento inicial, seguida de Rd de manera ininterrumpida hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que no son aptos para trasplante o sí son aptos para trasplante pero no prevén recibir un trasplante inmediato.

Los pacientes del grupo de lenalidomida, bortezomib y dexametasona (RVd) recibieron lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 4, 8, y 11 y dexametasona 20 mg/día por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos repetidos de 21 días durante un máximo de ocho ciclos de 21 días (24 semanas). Los pacientes del grupo de lenalidomida y dexametasona (Rd) recibieron lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-21 y dexametasona 40 mg/día por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de seis ciclos de 28 días (24 semanas). Los pacientes de ambos grupos tomaron Rd de manera ininterrumpida: lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-21 y dexametasona 40 mg/día por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

El criterio principal de valoración de la eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 523 pacientes fueron inscritos en el estudio, con 263 pacientes aleatorizados a RVd y 260 pacientes aleatorizados a Rd. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales de los pacientes estaban bien equilibradas entre los grupos.

Los resultados de la SLP, según la evaluación del comité independiente de adjudicación de la respuesta (CIAR), en el momento del análisis principal, con fecha de corte de 5 de noviembre de 2015 (50,6 meses de seguimiento), reveló un 24 % de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de RVd (HR = 0,76; IC del 95 % 0,61, 0,94; p = 0,010). La mediana de la SLP global fue de 42,5 meses (IC del 95 % 34,0, 54,8) en el grupo de RVd frente a 29,9 meses (IC del 95 % 25,6, 38,2) en el grupo de Rd. El beneficio se observó independientemente de la idoneidad para trasplante de células madre.

Los resultados del estudio, con fecha de corte de 1 de diciembre de 2016, en que la mediana del tiempo de seguimiento para todos los pacientes supervivientes fue de 69,0 meses, se presentan en la tabla 8. El beneficio a favor de RVd se observó independientemente de la idoneidad para trasplante de células madre.

Tabla 8. Resumen de los datos de la eficacia global

	Tratamiento inicial	
	RVd (ciclos de 3 semanas × 8)	Rd (ciclos de 4 semanas × 6)
SSP evaluada por el CIAR (meses)		
Mediana ^a del tiempo de SLP, meses (IC del 95 %) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [IC del 95 %] ^c ; valor de p ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Supervivencia global (meses)		
Mediana ^a del tiempo de SG, meses (IC del 95 %) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)

HR [IC del 95 %] ^c ; valor de p ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Respuesta: n (%)		
Tasa de respuesta global: RC, RPMB o RP	199 (75,7)	170 (65,4)
≥RPMB	153 (58,2)	83 (31,9)
Seguimiento (meses)		
Mediana ^e (mín, máx): todos los pacientes	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); máx = máximo; mín = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SSP = supervivencia sin progresión.

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

^b IC bilaterales del 95 % sobre la mediana del tiempo.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado para comparar las funciones de peligros asociados a los grupos de tratamiento (RVd:Rd).

^d El valor de p se basa en la prueba del intervalo logarítmico no estratificada.

^e La mediana del seguimiento se calculó a partir de la fecha de aleatorización.

Fecha de corte de datos = 1 de diciembre de 2016.

Los resultados actualizados de la SG, con fecha de corte de 1 de mayo de 2018 (seguimiento de los pacientes supervivientes de 84,2 meses de mediana) sigue revelando una ventaja en la SG a favor de RVd: HR = 0,73 (IC del 95 % 0,57, 0,94; p = 0,014). La proporción de sujetos vivos después de 7 años fue de 54,7 % en el grupo de RVd frente a 44,7 % en el grupo de Rd.

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

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto con 3 grupos (MM-020) de pacientes que tenían al menos 65 años de edad o más o, si eran menores de 65 años, no eran candidatos para trasplante de células madre porque se negaron a recibirlo o este no estaba disponible para ellos debido al coste u a otros motivos. El estudio (MM-020) comparó la 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 dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18]) a melfalán, 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 3 grupos de tratamiento. En la aleatorización, los pacientes se estratificaron por edad (≤ 75 frente a > 75 años), estadio (estadios I y II de ISS frente a estadio III) y país.

Los pacientes de los grupos de Rd y Rd18 tomaron lenalidomida 25 mg una vez al día los días 1-21 de ciclos de 28 días de acuerdo con el grupo del protocolo. Se administró dexametasona 40 mg una vez al día los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis y pauta posológica iniciales de Rd y Rd18 se ajustaron según la edad y la función renal (ver sección 4.2). Los pacientes > 75 años recibieron una dosis de dexametasona de 20 mg una vez al día los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de 28 días. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, ácido acetilsalicílico en dosis bajas) durante el estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia del estudio fue la supervivencia sin progresión (SLP). En total, se inscribió a 1.623 pacientes en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd, 541 pacientes aleatorizados a Rd18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales de los pacientes estaban bien equilibradas en los 3 grupos. En general, los pacientes del estudio tenían enfermedad en estadio avanzado: de la población total del estudio, el 41 % tenía estadio III de ISS y el 9 % presentaba insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [ACr] < 30 ml/min). La mediana de edad era de 73 en los 3 grupos.

En un análisis actualizado de la SLP, la SLP2 y la SG con fecha de corte de 3 de marzo de 2014, donde la mediana del tiempo de seguimiento de todos los pacientes supervivientes fue de 45,5 meses, los resultados del estudio se presentan en la tabla 9:

Tabla 9. Resumen de los datos de la eficacia global

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SSP evaluada por el investigador - (meses)			
Mediana ^a del tiempo de SSP, 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 de 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		
SSP2^e - (meses)			
Mediana ^a del tiempo de SSP2, 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 de 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 del 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 de 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)
Tasa de 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)

TAM = tratamiento antimieloma; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; d = dexametasona en dosis bajas; HR = cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); IMWG = Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (International Myeloma Working Group); CIAR = Comité independiente de adjudicación de la respuesta; M = melfalán; máx = máximo; mín = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; P = prednisona; SSP = supervivencia sin progresión; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrada hasta la documentación de progresión de la enfermedad; Rd18 = Rd administrada durante 18 ciclos; EE = error estándar; T = talidomida; RPMB = respuesta parcial muy buena; vs = frente a

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

^b El IC del 95 % sobre la mediana.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox para comparar las funciones de peligros asociados a los grupos de tratamiento indicados.

^d El valor de p se basa en las diferencias entre los grupos de tratamiento indicados en la prueba del intervalo logarítmico no estratificada de la curva de Kaplan-Meier.

^e Criterio de valoración exploratorio (SSP2)

^f La mediana es la estadística univariable sin ajustar para la censura.

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

^h corte de los datos el 24 de mayo de 2013

• Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de tratamiento de mantenimiento en pacientes que no son aptos para trasplante

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 3 grupos (MM-015) de pacientes que tenían 65 años o más y presentaban una creatinina sérica <2,5 mg/dl. El estudio comparó la lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPR) con o sin tratamiento de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad con la combinación de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 a uno de los 3 grupos de tratamiento. En la aleatorización, los pacientes se estratificaron por edad (≤ 75 frente a >75 años) y estadio (estadios I y II de ISS frente a estadio III).

Este estudio investigó el uso del tratamiento de combinación de MPR (melfalán 0,18 mg/kg por vía oral los días 1-4 de ciclos repetidos de 28 días; prednisona 2 mg/kg por vía oral los días 1-4 de ciclos repetidos de 28 días; y lenalidomida 10 mg/día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días) como tratamiento de inducción durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes que completaron los 9 ciclos o que no pudieron hacerlo debido a intolerancia pasaron a recibir un tratamiento de mantenimiento con lenalidomida 10 mg por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

El criterio principal de valoración de la eficacia del estudio fue la supervivencia sin progresión (SLP). En total, se inscribió a 459 pacientes en el estudio, con 152 pacientes aleatorizados a MPR+R, 153 pacientes aleatorizados a MPR+p y 154 pacientes aleatorizados a MPp+p. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales de los pacientes estaban bien equilibradas en los 3 grupos; destaca que aproximadamente el 50 % de los pacientes inscritos en cada grupo tenían las siguientes características: estadio III ISS y aclaramiento de creatinina <60 ml/min. La mediana de edad era de 71 en los grupos de MPR+R y MPR+p y 72 en el grupo de MPp+p.

En un análisis de la SLP, la SLP2, y la SG con una fecha de corte de abril de 2013, en que la mediana del tiempo de seguimiento de todos los pacientes supervivientes fue de 62,4 meses, los resultados del estudio se presentan en la tabla 10:

Tabla 10. Resumen de los datos de la eficacia global

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
SSP evaluada por el investigador - (meses)			
Mediana ^a del tiempo de SSP, 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 de 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		
SSP2 - (meses)^{xx}			
Mediana ^a del tiempo de SSP2, 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 de 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+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
MPR+p frente a MPp+p	0,92 (0,71, 1,19); 0,051		
Supervivencia global (meses)			
Mediana ^a del 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 de 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 del 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 evaluable (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 = cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); M = melfalán; NE = no estimable; SG = supervivencia global; p = placebo; P = prednisona; PE = progresión de la enfermedad; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; EE = enfermedad estable; RPMB = respuesta parcial muy buena.

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

[†] La SSP2 (un criterio de valoración exploratorio) se definió en todos los pacientes (IT) como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la 3.^a línea de tratamiento antimieloma (TAM) o la muerte en todos los pacientes aleatorizados

Estudios de respaldo del 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/dexametasona en dosis bajas y 223 fueron aleatorizados al grupo de lenalidomida/dexametasona a la dosis habitual. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dexametasona a la dosis habitual recibieron lenalidomida 25 mg/día, los días 1-21 de cada 28 días, y dexametasona 40 mg/día los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada 28 días durante los cuatro primeros ciclos. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dexametasona en dosis bajas recibieron lenalidomida 25 mg/día, los días 1-21 de cada 28 días, y bajas dosis de dexametasona - 40 mg/día los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días. En el grupo de lenalidomida/dexametasona en dosis bajas, en 20 pacientes (9,1 %) hubo al menos una interrupción de la dosis, en comparación con 65 pacientes (29,3 %) del grupo de lenalidomida/dexametasona a la dosis habitual.

En un análisis a posteriori, se observó menos mortalidad en el grupo lenalidomida/dexametasona en dosis bajas del 6,8 % (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida/dexametasona a la dosis habitual, con el 19,3 % (43/223), en la población de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, con un seguimiento de 72,3 semanas de mediana.

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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

La eficacia y la seguridad de la lenalidomida se han evaluado en dos estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, y controlados con placebo de grupos paralelos controlados (MM-009 y MM-010) que compararon el tratamiento con lenalidomida y dexametasona frente a la lenalidomida y dexametasona en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple tratados previamente. De los 353 pacientes de los estudios MM-009 y MM-010 que recibieron lenalidomida/dexametasona, el 45,6 % tenía 65 años o más. De los 704 pacientes evaluados en los estudios MM-009 y MM-010, el 44,6 % tenía 65 años o más.

En ambos estudios, los pacientes del grupo de lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral una vez al día los días 1-21 y una cápsula de placebo correspondiente una vez al día los días 22-28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo de placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo los días 1-28 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 los días 1-4, 9-12 y 17-20 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 los días 1-4 de cada ciclo de 28 días después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos estudios, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron los ajustes de la dosis sobre la base de los hallazgos clínicos y analíticos.

El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta la progresión (THP). En total, en el estudio MM-009 fueron evaluados 353 pacientes, 177 del grupo de len/dex y 176 del grupo de placebo/dex y, en total, 351 pacientes fueron evaluados en el estudio MM-010, 176 del grupo de len/dex y 175 del grupo de placebo/dex.

En ambos estudios, las características demográficas y relacionadas con la enfermedad iniciales de los grupos de len/dex y placebo/dex eran comparables. Las dos poblaciones de pacientes presentaban una mediana de edad de 63 años, con una proporción similar de hombres y mujeres. El estado funcional ECOG era comparable en ambos grupos, al igual que el tipo y el número de tratamientos anteriores.

Los análisis provisionales programados de ambos estudios mostraron que la combinación de len/dex era estadística y significativamente superior ($p < 0,00001$) a la dexametasona en monoterapia en cuanto al criterio de valoración principal de la eficacia, el THP (mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas). Las tasas de respuesta completa y de respuesta global en el grupo de len/dex también fueron significativamente más altas que las del grupo de placebo/dex en ambos estudios. Posteriormente, los resultados de estos análisis dieron lugar a la ruptura del ciego en ambos estudios para que los pacientes del grupo de placebo/dex pudieran recibir tratamiento con la combinación de len/dex.

Se realizó un análisis ampliado de la eficacia de seguimiento con un seguimiento de 130,7 semanas de mediana. En la tabla 11 se resumen los resultados de los análisis de la eficacia de seguimiento: estudios agrupados y MM-009 y MM-010.

En este análisis agrupado del seguimiento ampliado, la mediana del THP fue de 60,1 semanas (IC del 95 %: 44,3, 73,1) en los pacientes tratados con len/dex (N = 353) frente a 20,1 semanas (IC del 95 %: 17,7, 20,3) en los pacientes tratados con placebo/dex (N = 351). La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 48,1 semanas (IC del 95 %: 36,4, 62,1) en los pacientes tratados con len/dex frente a 20,0 semanas (IC del 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) con len/dex y de 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) con placebo/dex. Las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y respuesta global (RC + RP) del grupo de len/dex también fueron significativamente más altas que las del grupo de placebo/dex en ambos estudios. La mediana de la supervivencia global en el análisis de seguimiento ampliado de los estudios agrupados es de 164,3 semanas (IC del 95 %: 145,1, 192,6) en los pacientes tratados con len/dex frente a 136,4 semanas (IC del 95 %: 113,1, 161,7) en los pacientes tratados con placebo/dex. A pesar de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados a placebo/dex recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o tras la ruptura del ciego de los estudios, el análisis combinado de la supervivencia global demostró una ventaja estadísticamente significativa en la

supervivencia con len/dex con respecto a placebo/dex (HR = 0,833, IC del 95 % = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabla 11. Resumen de los resultados de los análisis de la eficacia de fecha de corte para el seguimiento ampliado: estudios agrupados MM-009 y MM-010 (fechas de corte de 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008 respectivamente)

Criterio de valoración	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tiempo hasta el acontecimiento			HR [IC del 95 %], valor de p^a
Mediana Tiempo hasta la progresión [IC del 95 %], semanas	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p <0,001
Mediana Supervivencia sin progresión [IC del 95 %], semanas	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p <0,001
Mediana Supervivencia global [IC del 95 %], semanas Tasa de 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 respuesta			Cociente de probabilidades [IC del 95 %], valor de p^b
Respuesta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97, 7,71], p <0,001
Respuesta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001

^a Prueba del orden logarítmico con dos colas para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento.

^b Prueba de la χ^2 con dos colas corregida para la continuidad.

Síndromes mielodisplásicos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusiones debido a los síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin otras anomalías citogenéticas, en dos estudios principales: un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 3 grupos, de dos dosis de lenalidomida oral (10 mg y 5 mg) frente a placebo (MDS-004); y un estudio de fase 2, multicéntrico, de un solo grupo y abierto de lenalidomida (10 mg) (MDS-003).

Los resultados que se muestran a continuación representan a la población por intención de tratar estudiada en los estudios MDS-003 y MDS-004; los resultados de la subpoblación con delección (5q) aislada se muestran por separado.

En el estudio MDS-004, en el que se aleatorizó a 205 pacientes en partes iguales a recibir lenalidomida 10 mg, 5 mg o placebo, el análisis principal de eficacia consistió en una comparación de las tasas de respuesta de independencia transfusional de los grupos de 10 mg y 5 mg de lenalidomida frente al grupo de placebo (fase a doble ciego de 16 a 52 semanas y fase abierta de hasta 156 semanas en total). Los pacientes que no mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas tuvieron que suspender el tratamiento. Los pacientes que mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor pudieron continuar el tratamiento hasta la recidiva eritroide, la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A los pacientes que inicialmente recibieron placebo o 5 mg de lenalidomida y no alcanzaron al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas de tratamiento, se les permitió cambiar de placebo a 5 mg de lenalidomida o continuar el tratamiento con lenalidomida a una dosis mayor (de 5 mg a 10 mg).

En el estudio MDS-003, en el que 148 pacientes recibieron lenalidomida a una dosis de 10 mg, el análisis principal de eficacia consistió en una evaluación de la eficacia de los tratamientos con lenalidomida en alcanzar una mejoría hematopoyética en los sujetos con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1.

Tabla 12. Resumen de los resultados de eficacia – estudios MDS-004 (fase doble ciego) y MDS-003, población por intención de tratar

Variable de evaluación	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Independencia transfusional (≥182 días) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Independencia transfusional (≥56 días) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Mediana del tiempo hasta la independencia transfusional (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana de la duración de la independencia transfusional (semanas)	NA [∞]	NA	NA	114,4
Mediana del aumento en Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Sujetos tratados con 10 mg de lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días.

^{††} Sujetos tratados con 5 mg de lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días.

• La mayoría de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a doble ciego debido a la falta de eficacia después de 16 semanas de tratamiento antes de entrar en la fase abierta.

[#] Asociada a un aumento en Hgb de ≥1 g/dl.

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

En MDS-004, una proporción significativamente mayor de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron la variable principal de independencia transfusional (>182 días) en el grupo de 10 mg de lenalidomida en comparación con placebo (el 55,1 % frente al 6,0 %). Entre los 47 pacientes con una anomalía citogenética de delección (5q) aislada y tratados con 10 mg de lenalidomida, 27 pacientes (57,4 %) alcanzaron independencia transfusional (IT) de eritrocitos.

La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional en el grupo de 10 mg de lenalidomida fue de 4,6 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque debe superar los 2 años para los sujetos tratados con lenalidomida. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl..

Otras variables de evaluación del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0 % y 24,0 % de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a LMA. Los resultados de la respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos de la variable principal y a favor del tratamiento con lenalidomida en comparación con placebo.

En MDS-003, una proporción grande de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron independencia transfusional (>182 días) con 10 mg de lenalidomida (58,1 %). La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional fue de 4,1 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional fue de 114,4 semanas. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) fue de 5,6 g/dl. Se

observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 40,9 % y 30,7 % de los sujetos, respectivamente.

Una gran proporción de pacientes incluidos en MDS-003 (72,9 %) y MDS-004 (52,7 %) había recibido previamente estimulantes eritropoyéticos.

Linfoma de células del manto

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto en un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes refractarios a su último esquema de tratamiento o que habían presentado de una a tres recaídas (estudio MCL-002).

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

Se administró lenalidomida a una dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día durante los primeros 21 días (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 días hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían que recibir una dosis inicial de lenalidomida menor, 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema.

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

La variable principal de eficacia del estudio MCL-002 fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

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

Tabla 13. Resumen de los resultados de eficacia – estudio MCL-002, población por intención de tratar

	Grupo de lenalidomida N = 170	Grupo de control N = 84
SLP		
SLP, mediana^a [IC del 95 %]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
HR secuencial [IC del 95 %]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Prueba de rangos logarítmicos secuencial, valor p ^e	0,004	
Respuesta^a, n (%)		
Respuesta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Enfermedad estable (EE) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Enfermedad progresiva (EP)	34 (20,0)	26 (31,0)

No realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
TRG (RC, RCn, RP), n (%) [IC del 95 %]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
Valor p ^e	<0,001	
TRC (RC, RCn), n (%) [IC del 95 %]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valor p ^e	0,043	
Duración de la respuesta, mediana^a [IC del 95 %] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Supervivencia global		
HR [IC del 95 %]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Prueba de rangos logarítmicos, valor p	0,520	

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

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

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

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

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

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

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

En la población ITT del estudio MCL-002 hubo, en general, un aumento evidente en el número de muertes en las primeras 20 semanas en el grupo de lenalidomida, 22/170 (13 %) frente a 6/84 (7 %) en el grupo de control. En los pacientes con una carga tumoral elevada las cifras correspondientes eran 16/81 (20 %) y 2/28 (7 %) (ver la sección 4.4).

Linfoma folicular

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

La eficacia y la seguridad de la lenalidomida en combinación con rituximab frente a rituximab más placebo se han evaluado en pacientes con LNHi recidivante/refractario, incluido el LF, en un estudio de fase 3 multicéntrico, controlado y aleatorizado doble ciego (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Un total de 358 pacientes de al menos 18 años de edad que tenían linfoma de la zona marginal (LZM) confirmado histológicamente o LF de grado 1, 2 o 3a (CD20+ según la citometría de flujo o histoquímica) evaluado por el investigador o anatomopatólogo local fueron aleatorizados en una proporción de 1:1. Los pacientes habían recibido previamente al menos una quimioterapia sistémica anterior, inmunoterapia o quimioinmunoterapia.

Se administró lenalidomida por vía oral a dosis de 20 mg una vez al día durante los 21 primeros días de ciclos repetidos de 28 días durante 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m² cada semana el ciclo 1 (días 1, 8, 15, y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días en los ciclos del 2 al 5. Todos los cálculos de la dosis de rituximab se basaron en el área de superficie corporal (ASC) del paciente, utilizando el peso real del paciente.

Las características demográficas y relacionadas con la enfermedad iniciales fueron similares en los 2 grupos de tratamiento.

El objetivo principal del estudio era comparar la eficacia de la lenalidomida en combinación con rituximab con el rituximab más placebo en sujetos con LF recidivante/refractario de grado 1, 2 o 3a o LZM. La determinación de la eficacia se basó en la SLP como criterio de valoración principal, evaluada por el CRI utilizando los criterios de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional (International Working Group, IWG), pero sin tomografía por emisión de positrones (TEP).

Los objetivos secundarios del estudio eran comparar la seguridad de la lenalidomida en combinación con rituximab frente al rituximab más placebo. Otros objetivos secundarios eran evaluar la eficacia del rituximab más lenalidomida frente al rituximab más placebo usando los siguientes parámetros de la eficacia: tasa de respuesta global (TRG), tasa de RC y duración de la respuesta (DR) según los criterios de 2007 del IWG sin PET y SG.

Los resultados de la población general, que incluía LF y LZM, mostraron que a un seguimiento de 28,3 meses de mediana, el estudio cumplió el criterio de valoración principal de la SLP con un cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio, HR) (intervalo de confianza [IC] del 95 %) de 0,45 (0,33, 0,61) valor de $p < 0,0001$. Los resultados de la eficacia en la población de linfoma folicular se presentan en la tabla 14.

Tabla 14: Resumen de los datos de la eficacia en el linfoma folicular del estudio CC-5013-NHL-007

	LF (N = 295)	
	Lenalidomida y rituximab (N = 147)	Placebo y rituximab (N = 148)
Supervivencia sin progresión (SSP) (reglas de censura de EMA)		
Mediana de la SLP (IC 95%) (meses)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
HR [IC del 95 %]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
Valor de p	<0,0001 ^c	
Respuesta objetiva^d (RC + PR), n (%) (CRI, 2007 IWGRC) IC del 95 % ^f	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Respuesta completa^d, n (%) (CRI, 2007 IWGRC) IC del 95 % ^f	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Duración de la respuesta^d (mediana) (meses) IC ^a del 95 %	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
Supervivencia global^{d,e} (SG)		
Tasa de SG a 2 años %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
HR [IC del 95 %]	0,45 (0,22, 0,92) ^b	
Seguimiento		
Mediana de la duración del seguimiento (meses) (mín, máx)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

^a La mediana de la estimación se derivó del análisis de Kaplan-Meier

^b El cociente de riesgos instantáneos y su intervalo de confianza se calcularon a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox sin estratificación.

^c El valor de p se derivó de la prueba del orden logarítmico

^d Los criterios de valoración secundarios y exploratorios no están controlados por α

^e Con un seguimiento de 28,6 meses de mediana, se produjeron 11 muertes en el grupo de R2 y 24 muertes en el grupo de control.

^f Intervalo de confianza exacto para la distribución binomial.

Linfoma folicular en pacientes refractarios al rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Un total de 232 sujetos de al menos 18 años de edad que tenían LF confirmado histológicamente (grado 1, 2, 3a o LZM), evaluado por el investigador o anatomopatólogo local, se inscribieron en el periodo de tratamiento inicial con 12 ciclos de lenalidomida más rituximab. Los sujetos que lograron RC/RCnc, RP o EE al final del periodo de tratamiento de inducción fueron aleatorizados a entrar en el periodo de tratamiento de mantenimiento. Todos los sujetos inscritos debían haber recibido previamente al menos un tratamiento sistémico contra el linfoma. A diferencia del estudio NHL-007, el estudio NHL-008 incluyó pacientes que eran refractarios al rituximab (ausencia de respuesta o recidiva en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab o que eran doblemente refractarios al rituximab y a otra quimioterapia).

Durante el periodo de tratamiento de inducción, se administró lenalidomida 20 mg los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o progresión de la enfermedad. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m² cada semana el ciclo 1 (días 1, 8, 15, y 22) y el día 1 de cada dos ciclos de 28 días (ciclos 3, 5, 7, 9 y 11) durante un máximo de 12 ciclos de tratamiento. Todos los cálculos de la dosis de rituximab se basaron en el área de superficie corporal (ASC) y el peso real del paciente.

Los datos presentados se basan en un análisis provisional centrado en el periodo de tratamiento de inducción con un solo grupo. Las determinaciones de la eficacia se basan en la TRO por mejor respuesta como criterio de valoración principal, usando una modificación de los criterios de respuesta de 1999 del Grupo Internacional de Trabajo (Working Group Response Criteria, IWGRC). El objetivo secundario era evaluar otros parámetros de la eficacia como la DR.

Tabla 15: Resumen de los datos de la eficacia global (periodo de tratamiento de inducción): estudio CC-5013-NHL-008

	Todos los sujetos			Sujetos con LF		
	Total N = 187 ^a	Refractarios al rituximab: Sí N = 77	Refractarios al rituximab: No N = 110	Total N = 148	Refractarios al rituximab: Sí N = 60	Refractarios al rituximab: No N = 88
TRO, n (%) (RC + RCnc + RP)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
TRC, n (%) (RC + Rnc)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Número de sujetos con respuesta	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% de sujetos con DR b ≥6 meses (IC del 95 %) c	93,0 (85,1, 96,8)	90,4 (73,0, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96,0 (74,8, 99,4)	93,5 (81,0, 97,9)
% de sujetos con DR b ≥12 meses (IC del 95 %) c	79,1 (67,4, 87,0)	73,3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43,0, 89,8)	81,7 (64,8, 91,0)

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; LF = linfoma folicular

^a La población de análisis principal de este estudio es la población evaluable para la eficacia de la inducción (EEI).

^b La duración de la respuesta se define como el tiempo (meses) desde la respuesta inicial (al menos RP) hasta documentar la progresión de la enfermedad o la muerte, lo que ocurra primero.

^c Estadísticas obtenidas con el método de Kaplan-Meier. El IC del 95 % se basa en la fórmula de Greenwood.

Notas: El análisis solo se lleva a cabo en los sujetos que lograron RP o superior después de la fecha de la primera dosis del tratamiento de inducción y antes del tratamiento del periodo de mantenimiento y de los tratamientos posteriores contra el linfoma en el periodo de inducción. El porcentaje se basa en el número total de sujetos con respuesta.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido una exención específica para el medicamento a la lenalidomida que se aplica a todos los grupos de la población pediátrica para las afecciones de neoplasias de linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede darse en las formas activas ópticamente S(-) y R(+). La lenalidomida se produce como mezcla racémica. Por lo general, la lenalidomida es muy soluble en disolventes orgánicos, pero presenta la mayor solubilidad en el tampón HCl 0,1N.

Absorción

La lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración oral en voluntarios sanos, en ayunas, con concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de la dosis. En los pacientes, así como en los voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración por tiempo (AUC) aumentan proporcionalmente con los aumentos de la dosis. La administración de dosis repetidas no provoca una acumulación notable del medicamento. En el plasma, la exposición relativa a los enantiómeros S y R de la lenalidomida se sitúa aproximadamente en el 56 % y el 44 % respectivamente.

La administración con comida con alto contenido en grasas y calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una reducción de aproximadamente el 20 % del área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (AUC) y una disminución del 50 % de la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma. Sin embargo, en los principales estudios para el registro en el mieloma múltiple y los síndromes mielodisplásicos en los que se determinaron la seguridad y la eficacia de la lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingestión de alimentos. Por lo tanto, la lenalidomida se puede administrar con o sin alimentos.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la tasa de absorción oral de la lenalidomida es similar en todos los pacientes con MM, SMD y LCM.

Distribución

In vitro, la unión de la (^{14}C) - lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con una unión media a proteínas plasmáticas del 23 % y el 29 % en pacientes con mieloma múltiple y voluntarios sanos respectivamente.

La lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01 % de la dosis) tras la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de un sujeto sano 3 días después de la interrupción de la sustancia (ver sección 4.4).

Biotransformación y eliminación

Los resultados de los estudios del metabolismo *in vitro* humano indican que la lenalidomida no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450, lo que permite suponer que la administración de lenalidomida con medicamentos inhibidores de las enzimas del citocromo P450 probablemente no provocará interacciones metabólicas del medicamento en humanos. Los estudios *in vitro* indican que la lenalidomida no tiene efectos inhibidores sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ni UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que la lenalidomida provoque interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administra de manera concomitante con sustratos de estas enzimas.

Los estudios *in vitro* indican que la lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los transportadores MRP1, MRP2, o MRP3 de la proteína de resistencia a múltiples

fármacos (MRP), los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1, OAT3, el polipéptido 1B1 transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2, la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE) MATE1 y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios *in vitro* indican que la lenalidomida no tiene efectos inhibidores sobre la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2.

La mayoría de la lenalidomida se elimina mediante excreción urinaria. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en los pacientes con función renal normal es del 90 %, con el 4 % de la lenalidomida eliminado con las heces.

La lenalidomida se metaboliza poco, ya que el 82 % de la dosis se excreta inalterada 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 la lenalidomida supera la tasa de filtración glomerular y, por lo tanto, se secreta de forma activa al menos en cierta medida.

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

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de la lenalidomida en las personas de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con edades de entre 39 a 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de la lenalidomida (exposición en plasma). Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar una disminución de la función renal, se debe prestar atención a la selección de la dosis y sería prudente vigilar la función renal.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la lenalidomida se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal debido a afecciones no cancerosas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en la orina medido durante las 24 horas y el aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft Gault. Los resultados indican que cuando desciende la función renal (<50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, lo que da lugar a un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente en 2,5, 4 y 5 veces en los pacientes con insuficiencia renal moderada, insuficiencia renal grave, y enfermedad renal terminal respectivamente, en comparación con el grupo que combinaba a los pacientes con función renal normal y a los pacientes con insuficiencia renal leve. La semivida de la lenalidomida se incrementó desde las 3,5 horas aproximadamente de los pacientes con aclaramiento de creatinina >50 ml/min hasta las más de 9 horas de los pacientes con función renal reducida <50 ml/min.

Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de la lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 30 % del medicamento presente en el organismo se eliminó durante una sola sesión de diálisis de 4 horas. Los ajustes de la dosis recomendados en los pacientes con insuficiencia renal se describen en la sección 4.2.

Insuficiencia hepática

Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron a pacientes con insuficiencia hepática leve (N = 16, bilirrubina total de >1 a $\leq 1,5$ el LSN o AST > LSN) e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de la lenalidomida (exposición en plasma). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Otros factores intrínsecos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que el peso corporal (33-135 kg), el sexo, la raza y el tipo de cáncer hematológico (MM, SMD o LCM) no ejercen efectos clínicamente relevantes sobre el aclaramiento de lenalidomida en los pacientes adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio del desarrollo embriofetal en monos en el que se administró lenalidomida a dosis de entre 0,5 y 4 mg/kg/día. Los hallazgos de este estudio indican que la lenalidomida produce malformaciones externas, como ano no patente, y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (dobladas, cortas, deformes, parte de las extremidades rotadas incorrectamente y/o ausentes, oligodactilia y/o polidactilia) en la descendencia de monos hembras que recibieron el principio activo durante el embarazo.

Asimismo, se observaron varios efectos viscerales (decoloración, focos rojos en diferentes órganos, pequeña masa incolora sobre la válvula auriculoventricular, vesícula biliar de tamaño pequeño, diafragma deforme) en fetos únicos.

La lenalidomida tiene un potencial de toxicidad aguda; las dosis letales mínimas después de la administración oral fueron >2000 mg/kg/día en roedores. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante un máximo de 26 semanas produjo un aumento reversible relacionado con el tratamiento de la mineralización de la pelvis renal con las 3 dosis, especialmente en las hembras. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) se consideraba inferior a 75 mg/kg/día y es aproximadamente 25 veces superior a la de la exposición diaria en humanos basada en la exposición del AUC. La administración oral repetida de entre 4 y 6 mg/kg/día a monos durante un máximo de 20 semanas produjo una mortalidad y toxicidad significativas (pérdida de peso notable, recuento de eritrocitos, leucocitos y trombocitos reducido, hemorragia multiorgánica, inflamación del tracto gastrointestinal y atrofia medular y linfóide). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un máximo de 1 año produjo alteraciones reversibles de la celularidad de la médula ósea, un leve descenso del cociente de células mieloides/eritroides y atrofia tímica. Se observó una inhibición leve del recuento de leucocitos a 1 mg/kg/día, que corresponden aproximadamente a la misma dosis en humanos según las comparaciones del AUC.

Los estudios de mutagenicidad *in vitro* (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células de embriones de hámster sirio) e *in vivo* (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco en el nivel génico o cromosómico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

Previamente se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo en conejos. En estos estudios, los conejos recibieron 3, 10 y 20 mg/kg/día por vía oral. Se observó ausencia del lóbulo intermedio del pulmón a 10 y 20 mg/kg/día, con dependencia de la dosis, y riñones desplazados a 20 mg/kg/día. Aunque esto se observó en los niveles maternotóxicos, puede atribuirse a un efecto directo. También se observaron variaciones en las partes blandas y el esqueleto en los fetos a 10 y 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Lactosa
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Cuerpo de las cápsulas

Azul brillante FCF (E133)
Eritrosina (E127)
Rojo allura AC (E129)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio (E525)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene blísteres de polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/aluminio de 7 cápsulas cada uno.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no deben abrirse ni triturarse. Si el polvo de la lenalidomida entra en contacto con la piel, debe lavarse la piel concienzudamente con agua y jabón de manera inmediata. Si la lenalidomida hace contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar bien con agua.

Los profesionales sanitarios y cuidadores deben usar guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Los guantes deben extraerse con cuidado para evitar la exposición de la piel, colocarse en una bolsa de plástico de polietileno con cierre hermético y eliminarse de acuerdo con la normativa local. Las manos deben lavarse concienzudamente con agua y jabón. Las mujeres que estén embarazadas o sospechen que pueden estar embarazadas no deben manipular el blíster o la cápsula (ver sección 4.4).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (planta baja),
Voorschoten 2252 TR
Países bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022

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