

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 147 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas blancas, marcadas con “REV 5 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Revlimid está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Posología

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4). Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Recuento de plaquetas*

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 1, 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Revlimid en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección 5.1). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la

seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos**
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

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

** La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

- Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

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

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

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

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (desogestrel)

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

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

Varones

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

Precauciones adicionales

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

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del riesgo teratógeno esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) – ver secciones 4.5 y 4.8.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico

adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver sección 4.8 Trastornos hemorrágicos). Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida (ver sección 4.2).

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

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

Cápsulas sin usar

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

Segundas neoplasias malignas primarias

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

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Revlimid (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Revlimid en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Revlimid tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anticonceptivos orales

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

probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

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

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 5000 mg/kg (600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

Listado tabulado de las reacciones adversas

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

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios pivotaes. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes (ver sección 5.1).

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple 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> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide ^{^*}	<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral [‡]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, anemia <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, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis [^]	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial [†]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiifitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, náuseas <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis [†]
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas <u>Poco frecuentes</u> Angioedema [†] <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson ^{^†} , Necrólisis epidérmica tóxica ^{^†}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <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, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Contusión [^]	

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[†]Informes de los datos postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

Tromboembolismo venoso

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP (ver sección 4.5). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulador, código ATC: L04 AX04

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como

un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

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

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

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

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

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con

lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [*hazard ratio*] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Tiempo a evento			Hazard ratio [IC 95%], valor de p^a
Mediana de Tiempo a Progresión [IC 95%], semanas	60,1 [44,3- 73,1]	20,1 [17,7- 20,3]	0,350 [0,287-0,426], p < 0,001
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión [IC 95%], semanas	48,1 [36,4-62,1]	20,0 [16,1- 20,1]	0,393 [0,326-0,473] p < 0,001
Mediana de Supervivencia Global [IC 95%], semanas Supervivencia global a 1 año	164,3 [145,1- 192,6] 82%	136,4 [113,1- 161,7] 75%	0,833 [0,687-1,009] p = 0,045
Tasa de respuestas			Odds ratio [IC 95%], valor de p^b
Respuesta global [n, %] Respuesta completa [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97-7,71], p < 0,001 6,08 [3,13-11,80], p < 0,001

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

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

Estudio exploratorio

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

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

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Revlimid en los diferentes grupos de la población pediátrica

en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{\text{máx}}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos de registro pivotaes de mieloma múltiple en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de la lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

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

Biotransformación y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

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

El metabolismo de la lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar 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 velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis recomendadas (5 a 25 mg/día), la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y pacientes con mieloma múltiple.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{\text{máx}}$ fue similar en los voluntarios

sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión: Goma laca (Shellac)
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de polivinilcloruro (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / lámina de aluminio.

Tamaño de envase de 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/001

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2007

Fecha de la primera renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 294 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas azul-verde/amarillo pálido, marcadas con “REV 10 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Revlimid está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Posología

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4). Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Recuento de plaquetas*

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 1, 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Revlimid en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección 5.1). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la

seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	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

* 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.

** La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

- Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

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

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

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

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (desogestrel)

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

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

Varones

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

Precauciones adicionales

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

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del riesgo teratógeno esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) – ver secciones 4.5 y 4.8.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico

adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver sección 4.8 Trastornos hemorrágicos). Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida (ver sección 4.2).

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

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

Cápsulas sin usar

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

Segundas neoplasias malignas primarias

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

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Revlimid (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Revlimid en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Revlimid tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anticonceptivos orales

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

probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

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

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 5000 mg/kg (600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

Listado tabulado de las reacciones adversas

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

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios pivotaes. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes (ver sección 5.1).

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple 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> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide ^{^*}	<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral [‡]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, anemia <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, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis [^]	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial [†]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiifitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, náuseas <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis [†]
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas <u>Poco frecuentes</u> Angioedema [†] <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson ^{^†} , Necrólisis epidérmica tóxica ^{^†}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <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, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Contusión [^]	

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[†]Informes de los datos postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

Tromboembolismo venoso

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP (ver sección 4.5). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulador, código ATC: L04 AX04

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como

un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

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

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

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

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

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con

lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [*hazard ratio*] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Tiempo a evento			Hazard ratio [IC 95%], valor de p^a
Mediana de Tiempo a Progresión [IC 95%], semanas	60,1 [44,3- 73,1]	20,1 [17,7- 20,3]	0,350 [0,287-0,426], p < 0,001
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión [IC 95%], semanas	48,1 [36,4-62,1]	20,0 [16,1- 20,1]	0,393 [0,326-0,473] p < 0,001
Mediana de Supervivencia Global [IC 95%], semanas Supervivencia global a 1 año	164,3 [145,1- 192,6] 82%	136,4 [113,1- 161,7] 75%	0,833 [0,687-1,009] p = 0,045
Tasa de respuestas			Odds ratio [IC 95%], valor de p^b
Respuesta global [n, %] Respuesta completa [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97-7,71], p < 0,001 6,08 [3,13-11,80], p < 0,001

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

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

Estudio exploratorio

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

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

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Revlimid en los diferentes grupos de la población pediátrica

en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{\text{máx}}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos de registro pivotaes de mieloma múltiple en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de la lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

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

Biotransformación y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

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

El metabolismo de la lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina. La hidroxi-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 velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis recomendadas (5 a 25 mg/día), la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y pacientes con mieloma múltiple.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{\text{máx}}$ fue similar en los voluntarios

sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín índigo (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión: Goma laca (Shellac)
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de polivinilcloruro (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / lámina de aluminio.

Tamaño de envase de 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/002

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2007

Fecha de la primera renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 289 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas azul claro/blanco, marcadas con “REV 15 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Revlimid está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Posología

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4). Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Recuento de plaquetas*

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 1, 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Revlimid en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección 5.1). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la

seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos**
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

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

** La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

- Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

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

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

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

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (desogestrel)

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

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

Varones

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

Precauciones adicionales

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

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del riesgo teratógeno esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) – ver secciones 4.5 y 4.8.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico

adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver sección 4.8 Trastornos hemorrágicos). Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida (ver sección 4.2).

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

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

Cápsulas sin usar

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

Segundas neoplasias malignas primarias

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

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Revlimid (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Revlimid en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Revlimid tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anticonceptivos orales

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

probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

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

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 5000 mg/kg (600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

Listado tabulado de las reacciones adversas

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

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios pivotaes. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes (ver sección 5.1).

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple 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> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide ^{^*}	<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral [‡]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, anemia <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, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis [^]	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial [†]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiifitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, náuseas <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis [†]
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas <u>Poco frecuentes</u> Angioedema [†] <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson ^{^†} , Necrólisis epidérmica tóxica ^{^†}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <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, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Contusión [^]	

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[†]Informes de los datos postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

Tromboembolismo venoso

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP (ver sección 4.5). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulador, código ATC: L04 AX04

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como

un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

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

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

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

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

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con

lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [*hazard ratio*] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Tiempo a evento			Hazard ratio [IC 95%], valor de p^a
Mediana de Tiempo a Progresión [IC 95%], semanas	60,1 [44,3- 73,1]	20,1 [17,7- 20,3]	0,350 [0,287-0,426], p < 0,001
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión [IC 95%], semanas	48,1 [36,4-62,1]	20,0 [16,1- 20,1]	0,393 [0,326-0,473] p < 0,001
Mediana de Supervivencia Global [IC 95%], semanas Supervivencia global a 1 año	164,3 [145,1- 192,6] 82%	136,4 [113,1- 161,7] 75%	0,833 [0,687-1,009] p = 0,045
Tasa de respuestas			Odds ratio [IC 95%], valor de p^b
Respuesta global [n, %] Respuesta completa [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97-7,71], p < 0,001 6,08 [3,13-11,80], p < 0,001

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

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

Estudio exploratorio

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

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

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Revlimid en los diferentes grupos de la población pediátrica

en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{\text{máx}}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos de registro pivotaes de mieloma múltiple en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de la lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

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

Biotransformación y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

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

El metabolismo de la lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar 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 velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis recomendadas (5 a 25 mg/día), la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y pacientes con mieloma múltiple.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{\text{máx}}$ fue similar en los voluntarios

sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín índigo (E132)

Tinta de impresión: Goma laca (Shellac)
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de polivinilcloruro (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / lámina de aluminio.

Tamaño de envase de 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/003

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2007

Fecha de la primera renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 200 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas blancas, marcadas con “REV 25 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Revlimid está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Posología

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4). Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Recuento de plaquetas*

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 1, 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Revlimid en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección 5.1). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la

seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos**
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

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

** La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

- Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

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

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

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

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

Anticoncepción

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (desogestrel)

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

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

Varones

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

Precauciones adicionales

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

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del riesgo teratógeno esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) – ver secciones 4.5 y 4.8.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico

adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver sección 4.8 Trastornos hemorrágicos). Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida (ver sección 4.2).

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

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

Cápsulas sin usar

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

Segundas neoplasias malignas primarias

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

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Revlimid (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Revlimid en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Revlimid tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anticonceptivos orales

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

probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

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

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 5000 mg/kg (600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

Listado tabulado de las reacciones adversas

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

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios pivotaes. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes (ver sección 5.1).

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple 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> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide ^{^*}	<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral [‡]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, anemia <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, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis [^]	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial [†]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiifitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, náuseas <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis [†]
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas <u>Poco frecuentes</u> Angioedema [†] <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson ^{^†} , Necrólisis epidérmica tóxica ^{^†}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3–4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Hematuria [^] , retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <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, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Contusión [^]	

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[†]Informes de los datos postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

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

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

Tromboembolismo venoso

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP (ver sección 4.5). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunomodulador, código ATC: L04 AX04

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como

un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

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

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

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

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

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con

lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [*hazard ratio*] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Tiempo a evento			Hazard ratio [IC 95%], valor de p^a
Mediana de Tiempo a Progresión [IC 95%], semanas	60,1 [44,3- 73,1]	20,1 [17,7- 20,3]	0,350 [0,287-0,426], p < 0,001
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión [IC 95%], semanas	48,1 [36,4-62,1]	20,0 [16,1- 20,1]	0,393 [0,326-0,473] p < 0,001
Mediana de Supervivencia Global [IC 95%], semanas Supervivencia global a 1 año	164,3 [145,1- 192,6] 82%	136,4 [113,1- 161,7] 75%	0,833 [0,687-1,009] p = 0,045
Tasa de respuestas			Odds ratio [IC 95%], valor de p^b
Respuesta global [n, %] Respuesta completa [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97-7,71], p < 0,001 6,08 [3,13-11,80], p < 0,001

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

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

Estudio exploratorio

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

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

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Revlimid en los diferentes grupos de la población pediátrica

en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{\text{máx}}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos de registro pivotaes de mieloma múltiple en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de la lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

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

Biotransformación y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

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

El metabolismo de la lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar 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 velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis recomendadas (5 a 25 mg/día), la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y pacientes con mieloma múltiple.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{\text{máx}}$ fue similar en los voluntarios

sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas: Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula: Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión: Goma laca (Shellac)
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de polivinilcloruro (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / lámina de aluminio.

Tamaño de envase de 21 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El medicamento no utilizado debe devolverse al farmacéutico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/004

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2007

Fecha de la primera renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Reino Unido

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

IPS

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir un ciclo anual, hasta que el CHMP acuerde algo distinto.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

1. El titular de la autorización de comercialización (TAC) acordará las características del sistema de distribución controlada con las autoridades nacionales competentes y debe implementar a estos efectos un programa a nivel nacional a fin de garantizar que:
 - Antes del lanzamiento, todos los médicos que tengan la intención de recetar Revlimid y todos los farmacéuticos que puedan dispensar Revlimid reciban directamente la “Información para Profesionales Sanitarios” (*"Direct Healthcare Professional Communication"*), como se describe más adelante.
 - Antes de la prescripción (y si procede, de acuerdo con las autoridades nacionales competentes, de la dispensación), todos los profesionales sanitarios que tengan la intención de recetar (y dispensar) Revlimid reciban un conjunto de información para el médico que contenga los siguientes elementos:
 - El kit educativo para el profesional sanitario
 - Folletos educativos para los pacientes
 - Tarjetas del paciente
 - Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP), Prospecto y Etiquetado
2. El TAC implantará un Programa de Prevención de Embarazo (PPE) en cada Estado Miembro. Los detalles del PPE deben ser acordados con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro, para que el programa se ponga en práctica antes de la comercialización del producto.
3. El TAC debe acordar el texto final de la “Información para Profesionales Sanitarios” y el contenido del conjunto de información para el médico con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro y asegurar que contienen los elementos esenciales descritos más adelante.
4. El TAC debe acordar la implantación del sistema de tarjeta del paciente en cada Estado Miembro.
5. El TAC debe acordar también con cada Estado Miembro antes del lanzamiento del producto:
 - La viabilidad de recopilar datos detallados relacionados con la indicación para monitorizar rigurosamente el uso fuera de indicación (*off-label*) dentro del territorio nacional
 - La implementación a nivel nacional de medidas para asegurar la efectividad y el cumplimiento del PPE.

Elementos esenciales a incluir

Información para Profesionales Sanitarios

La “Información para Profesionales Sanitarios” consistirá en dos partes:

- Un texto base acordado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).
- Los requisitos específicos nacionales acordados con las autoridades nacionales competentes relacionados con:
 - La distribución del producto
 - La garantía de que se hayan tomado todas las medidas adecuadas antes de la dispensación de Revlimid

El kit educativo para el profesional sanitario

El kit educativo para el profesional sanitario constará de los siguientes elementos:

- Información de referencia breve acerca de lenalidomida y su indicación aprobada
- Posología

- La necesidad de evitar la exposición fetal debido a la teratogenicidad de la lenalidomida en animales y al efecto teratógeno previsto de la lenalidomida en los seres humanos, incluido un resumen de los resultados del estudio CC-5013-TOX-004
- Las obligaciones del profesional sanitario en relación con la prescripción de Revlimid
 - La necesidad de proporcionar asesoramiento exhaustivo a los pacientes
 - Los pacientes deben ser capaces de cumplir los requisitos para la utilización segura de Revlimid
 - La necesidad de proporcionar a los pacientes un folleto educativo adecuado para el paciente y una tarjeta del paciente
- Consejos sobre la seguridad relevantes para todos los pacientes
 - Descripción y manejo de la neutropenia y la trombocitopenia incluyendo las tasas de incidencia de los ensayos clínicos
 - Descripción y manejo del riesgo de tromboembolismo incluyendo las tasas de incidencia de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización
 - Uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal
 - Eliminación de residuos o excedentes del medicamento
 - Disposiciones nacionales específicas para la dispensación de una receta de Revlimid
 - Descripción del riesgo de hipotiroidismo
 - Explicación de que el riesgo de neuropatía con el uso durante un tiempo prolongado es desconocido
- Descripción del PPE y clasificación de los pacientes basada en el sexo y en la capacidad de gestación
 - Algoritmo para la implementación del PPE
 - Definición de las mujeres con capacidad de gestación y medidas que el médico debe tomar en caso de duda
- Consejos sobre la seguridad para las mujeres con capacidad de gestación
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - Descripción del PPE
 - La necesidad de una anticoncepción adecuada (incluso si la mujer tiene amenorrea) y definición de anticoncepción adecuada
 - Calendario de las pruebas de embarazo
 - Asesoramiento sobre las pruebas adecuadas
 - Antes de comenzar el tratamiento
 - Durante el tratamiento, dependiendo del método anticonceptivo
 - Después de finalizar el tratamiento
 - Necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Revlimid ante la sospecha de embarazo
 - Necesidad de informar inmediatamente al médico a cargo del tratamiento ante la sospecha de embarazo
- Consejos sobre la seguridad para los varones
 - La necesidad de evitar la exposición fetal
 - La necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual es una mujer embarazada o con capacidad de gestación (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
 - Durante el tratamiento con Revlimid
 - Durante una semana después de la dosis final
 - Si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando Revlimid o poco después de que él haya suspendido la toma de Revlimid, debe informar inmediatamente al médico a cargo del tratamiento
- Medidas en caso de embarazo
 - Instrucciones de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Revlimid ante la sospecha de embarazo
 - Necesidad de derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología y su diagnóstico, para evaluación y asesoramiento.
 - Información de contacto local para notificar cualquier sospecha de embarazo.
 - Formulario de notificación de embarazo

- Lista de verificación para los médicos para comprobar que los pacientes reciben el asesoramiento apropiado sobre el tratamiento, los métodos anticonceptivos y la prevención del embarazo, adecuado a su sexo y capacidad de gestación
- Formularios de notificación de reacciones adversas

Folleto educativo para los pacientes

Los 3 tipos de folletos educativos para los pacientes deben ser:

- Folleto para las pacientes con capacidad de gestación y sus parejas
- Folleto para las pacientes que no tienen capacidad de gestación
- Folleto para los pacientes varones

Todos los folletos para los pacientes deben contener los siguientes puntos:

- La lenalidomida es teratógena en los animales y se espera que sea teratógena en los seres humanos
- Revlimid puede causar neutropenia y trombocitopenia, y la necesidad de someterse periódicamente a un análisis de sangre
- Descripción de la tarjeta del paciente, y la necesidad de su uso
- Eliminación de los residuos o excedentes del medicamento sin usar
- Disposiciones nacionales, u otras específicas, aplicables a la dispensación de una receta de Revlimid
- El paciente no debe dar Revlimid a ninguna otra persona
- El paciente no debe donar sangre
- El paciente debe informar a su médico acerca de cualquier reacción adversa

Se debe proporcionar también la siguiente información en el folleto adecuado:

Folleto para las pacientes con capacidad de gestación

- La necesidad de evitar la exposición fetal
- Descripción del PPE
- La necesidad de una anticoncepción adecuada y definición de anticoncepción adecuada
- Calendario de las pruebas de embarazo
 - Antes de comenzar el tratamiento
 - Durante el tratamiento, cada 4 semanas, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada
 - Después de finalizar el tratamiento
- La necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con Revlimid ante la sospecha de embarazo
- La necesidad de contactar inmediatamente con su médico ante la sospecha de embarazo

Folleto para los pacientes varones

- La necesidad de evitar la exposición fetal
- La necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual es una mujer embarazada o con capacidad de gestación (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
 - Durante el tratamiento con Revlimid
 - Durante una semana después de la dosis final
- Si su pareja se queda embarazada, el paciente debe informar inmediatamente a su médico a cargo del tratamiento

Tarjeta del paciente

La tarjeta del paciente debe contener los siguientes puntos:

- La verificación de que se ha dado el asesoramiento adecuado
- La documentación acerca del estado de la capacidad de gestación
- Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar sólo según las instrucciones de su médico.

Se espera que la lenalidomida sea perjudicial para el feto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar sólo según las instrucciones de su médico.

Se espera que la lenalidomida sea perjudicial para el feto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 15 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar sólo según las instrucciones de su médico.

Se espera que la lenalidomida sea perjudicial para el feto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 15 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Usar sólo según las instrucciones de su médico.

Se espera que la lenalidomida sea perjudicial para el feto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

El medicamento sin usar debe devolverse al farmacéutico.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celgene Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Revlimid 5 mg cápsulas duras
Revlimid 10 mg cápsulas duras
Revlimid 15 mg cápsulas duras
Revlimid 25 mg cápsulas duras
Lenalidomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.**
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Revlimid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid
3. Cómo tomar Revlimid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Revlimid
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Revlimid y para qué se utiliza

Qué es Revlimid

Revlimid contiene el principio activo “lenalidomida”. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan a cómo funciona el sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Revlimid

Revlimid se utiliza con otro medicamento llamado “dexametasona” (un medicamento antiinflamatorio) para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado mieloma múltiple. Se utiliza en personas que ya han utilizado previamente uno o varios tipos de tratamiento diferentes.

Qué es el mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican sin control. Esto puede dañar el hueso y los riñones.

El mieloma múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, se pueden reducir mucho los signos y síntomas o pueden desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama “remisión”.

Cómo actúa Revlimid

Revlimid actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer. Actúa de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células cancerosas
- detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer
- estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

Revlimid puede detener el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple:

- Revlimid retrasó la reaparición del mieloma múltiple durante un periodo de hasta 48 semanas, frente a 20 semanas en los pacientes que no tomaban Revlimid.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid

No tome Revlimid:

- si está embarazada, si cree que pueda estarlo o si planea quedarse embarazada, **ya que se espera que Revlimid sea perjudicial para el feto** (ver sección 2, “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”).
- si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver sección 2, “Advertencias y precauciones” y “Embarazo y lactancia”). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- si es alérgico a lenalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Revlimid.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Revlimid.

Para las mujeres que toman Revlimid

Antes de comenzar el tratamiento, debe preguntar a su médico si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable.

Si puede quedarse embarazada

- Le harán pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de terminado el tratamiento) excepto que se haya confirmado el cierre de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero (ligadura de trompas)

Y ADEMÁS

- Debe usar métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y hasta 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Para los varones que toman Revlimid

Revlimid pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un método anticonceptivo eficaz, usted debe usar preservativos durante el tratamiento y hasta 1 semana después de finalizarlo.

Todos los pacientes

Antes de iniciar el tratamiento, deberá informar a su médico si ha tenido alguna vez coágulos de sangre.

Durante el tratamiento con Revlimid, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.

Antes de iniciar el tratamiento con Revlimid y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que Revlimid puede causar una disminución de las células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y de las que participan en la coagulación (plaquetas). Su médico debe solicitar que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las ocho primeras semanas de tratamiento
- Posteriormente, por lo menos cada mes.

Su médico puede ajustar la dosis de Revlimid o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general.

Antes de comenzar el tratamiento, debe decirle a su médico si tiene alguna enfermedad de los riñones. Su médico puede ajustar la dosis de Revlimid basándose en esta información.

No debe donar sangre durante el tratamiento y 1 semana después del final del tratamiento.

Informe a su médico si:

- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos;
- una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama Síndrome de Lisis Tumoral);
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida, como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios.

Al final del tratamiento, debe devolver al farmacéutico todas las cápsulas sin usar.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Revlimid en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Revlimid con otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, y entre ellos, los medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que Revlimid puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Revlimid.

En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, tales como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar
- algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina
- algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, tales como la warfarina

Embarazo y lactancia

Embarazo

Mujeres que toman Revlimid

No puede tomar Revlimid si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto. Además, no debe nunca quedarse embarazada mientras toma Revlimid.

Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid”).

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Revlimid, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Hombres que toman Revlimid

En relación con los hombres que toman Revlimid, ver la sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid”. Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Revlimid, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

Lactancia

No deberá dar el pecho mientras tome Revlimid, ya que se desconoce si Revlimid pasa a la leche materna en humanos.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si sufre efectos adversos como mareos, cansancio, somnolencia o visión borrosa.

Revlimid contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Revlimid.

3. Cómo tomar Revlimid

Revlimid se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Revlimid se toma en combinación con dexametasona. Siga exactamente las instrucciones de administración de Revlimid y dexametasona indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Deberá consultar el prospecto de dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

La dosis recomendada es 25 mg una vez al día. Revlimid se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Ciclo de tratamiento:

- días 1 al 21: tome 25 mg de Revlimid una vez al día
- días 22 al 28: **NO** tome Revlimid

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede ajustar la dosis de Revlimid o interrumpir su tratamiento, basándose en los resultados de sus análisis de sangre y en su estado general (ver sección 2, “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid”).

Dosis de dexametasona

La dosis inicial normal es de 40 mg una vez al día. Dexametasona se toma también en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Los 4 primeros ciclos de tratamiento:

- días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20: tome 40 mg de dexametasona una vez al día
- días 21 al 28: **NO** tome dexametasona

Siguientes ciclos de tratamiento:

- días 1 al 4: tome 40 mg de dexametasona una vez al día
- días 5 al 28: **NO** tome dexametasona

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede reducirle la dosis de dexametasona en función de su estado general.

Cómo y cuándo tomar Revlimid

Debe tragar las cápsulas de Revlimid enteras, preferiblemente con agua, una vez al día. No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Las cápsulas de Revlimid pueden tomarse con o sin alimentos.

Debe tomar Revlimid aproximadamente a la misma hora cada día.

Duración del tratamiento con Revlimid

Revlimid se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días (ver “Ciclo de tratamiento” más arriba). Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

Si toma más Revlimid del que debe

Si toma más Revlimid del que le han recetado, informe inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Revlimid

Si olvida tomar Revlimid a su hora habitual y:

- han transcurrido menos de 12 horas: tome la cápsula inmediatamente.

- han transcurrido más de 12 horas: no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Revlimid puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Revlimid puede reducir el número de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones) y también de plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre), lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, por ej. hemorragia nasal y moratones. Revlimid también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

Por lo tanto, **usted debe informar inmediatamente a su médico** si experimenta:

- fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección.
- hemorragia (sangrado) o hematoma (moratón) no debidos a una lesión.
- dolor de pecho (torácico) o de las piernas.
- dificultad para respirar.

A continuación se enumeran otros efectos adversos

Es importante señalar que un número pequeño de pacientes con mieloma múltiple puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con Revlimid. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Revlimid.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, erupción cutánea, vómitos, calambres musculares, dolores musculares, dolor óseo, cansancio, hinchazón generalizada que incluye hinchazón de las extremidades
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza y escalofríos
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor, alteración del gusto
- Disminución del apetito
- Niveles bajos de potasio en la sangre
- Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar)
- Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria
- Visión borrosa
- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes que pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- Infecciones de todo tipo
- Infección de los senos o cavidades que rodean la nariz (sinusitis)
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento o disminución de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular
- Aumento de la pigmentación de la piel
- Erupciones cutáneas, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel
- Urticaria, picor, piel seca, aumento de la sudoración, deshidratación
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca, dificultad al tragar
- Dolor abdominal

- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual (que puede ser un síntoma de insuficiencia renal), sangre en la orina
- Dificultad respiratoria especialmente al tumbarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca)
- Dificultad para tener una erección
- Dolor de pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de respiración, náuseas o vómitos (que pueden ser síntomas de un ataque al corazón/infarto de miocardio)
- Ictus, desmayo
- Debilidad muscular
- Hinchazón de las articulaciones
- Cambios en la hormona tiroidea en la sangre, niveles bajos de calcio, fosfato o magnesio en la sangre
- Depresión
- Cataratas
- Disminución de la visión
- Sordera
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Pitidos en los oídos (tinnitus)

Efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)
- Inflamación del intestino grueso (colitis y tiftitis), ambas pueden manifestarse como dolor abdominal, hinchazón o diarrea
- Necrosis tubular renal (un tipo de afectación renal) que puede manifestarse mediante una producción de orina mucho mayor o mucho menor de lo habitual
- Decoloración de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Tipos de reacción alérgica que pueden manifestarse como urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad respiratoria o picor (hipersensibilidad/angioedema)

Efectos adversos raros que pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica).
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del abdomen y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
- Silbidos o pitidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Revlimid

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Todas las cápsulas de Revlimid sin usar deben devolverse al farmacéutico. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revlimid

Revlimid 5 mg cápsulas duras:

- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
 - Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).
 - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Revlimid 10 mg cápsulas duras:

- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
 - Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), carmín índigo (E132) y óxido de hierro amarillo (E172)
 - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Revlimid 15 mg cápsulas duras:

- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
 - Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171) y carmín índigo (E132)
 - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Revlimid 25 mg cápsulas duras:

- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
 - Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).
 - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Revlimid 5 mg son blancas, con la inscripción “REV 5 mg”.

Las cápsulas duras de Revlimid 10 mg son azul-verde/amarillo pálido, con la inscripción “REV 10 mg”.

Las cápsulas duras de Revlimid 15 mg son azul claro/blancas, con la inscripción “REV 15 mg”.

Revlimid cápsulas duras de 25 mg son blancas, con la inscripción “REV 25 mg”.

Las cápsulas se presentan en envases de cartón. Cada envase contiene tres blísters, cada uno de ellos con siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

Titular de la autorización de comercialización

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Reino Unido

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

Puede solicitar esta información en otro formato dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV
FUNDAMENTOS PARA LA RENOVACIÓN ADICIONAL

Fundamentos para la renovación adicional

En base a los datos disponibles desde que se concedió la primera Autorización de Comercialización, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de Revlimid sigue siendo positiva, aunque considera que su perfil de seguridad debe ser estrechamente vigilado por los siguientes motivos:

Dada la gravedad de los acontecimientos adversos notificados desde que se concedió la primera Autorización de Comercialización de Revlimid y en concreto en relación con los informes recientes de segundas neoplasias malignas primarias y hepatotoxicidad grave inducida por la lenalidomida, se recomienda un control cuidadoso de cualquier nueva señal de seguridad que pueda surgir.

El CHMP decidió que el TAC debe continuar presentando IPS anualmente.

Por lo tanto, en base al perfil de seguridad de Revlimid, que requiere la presentación de IPS anuales, el CHMP concluyó que el TAC debe presentar una solicitud de renovación adicional dentro de 5 años.