



LEDAMIN CÁPSULAS DURAS
(LENALIDOMIDA 5, 10,15, 25 MG)
Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula de 5 mg contiene (mg/cápsula):	
MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	5,000
Lactosa anhidra	80,000
Celulosa microcristalina	20,000
Croscarmelosa	4,800
Estearato de Magnesio	0,200

Cada cápsula de 10 mg contiene (mg/cápsula):	
MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	10,000
Lactosa anhidra	160,000
Celulosa microcristalina	40,000
Croscarmelosa	9,600
Estearato de Magnesio	0,400

Cada cápsula de 15 mg contiene (mg/cápsula):	
MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	15,000
Lactosa anhidra	240,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	14,400
Estearato de Magnesio	0,600

Cada cápsula de 25 mg contiene (mg/cápsula):	
MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	25,000
Lactosa anhidra	244,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	20,000
Estearato de Magnesio	1,000

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador. Código L04 XO4

INDICACIONES

- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Ledamin está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 delecciones 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_H1, 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 citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF-α e IL-6) por los monocitos.

Ensayos clínicos

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/dexame-

tasona (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 debió 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. Las tasas de remisión completa (RC) y de respuesta global (RG) 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.

En la tabla 1 se resumen las tasas de respuesta basadas en la evaluación de la mejor respuesta (best response) correspondientes a ambos ensayos MM 009 y MM 010. En un análisis de seguimiento agrupado de los ensayos MM 009 y MM 010 (n=704), la mediana del TaP fue de 48,3 semanas (IC 95%: 41,1-60,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 19,9-20,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 47,3 semanas (IC 95%: 36,9-58,4) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 18,1-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 28,1 semanas (min: 0,1; máx: 110,7). En ambos ensayos, las tasas de remisión completa (RC), remisión parcial (RP), y respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la supervivencia global (SG) al año de iniciar el tratamiento, fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona, con una mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas (min: 0,3; máx: 163,3). A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona fueron tratados con lenalidomida/dexametasona después de la apertura de los ensayos, el análisis agrupado de la supervivencia global demostró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,75; IC 95% = [0,59-0,95], p = 0,015). La tabla 1 resume los principales resultados de eficacia de los análisis de seguimiento agrupados de los ensayos MM 009 y MM 010.

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia en las fechas de apertura de los ensayos— Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM 010				
Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	hazard ratio/odds ratio ^a , IC 95%, p-valor	
Tiempo a progresión [semanas, mediana]	48,3	20,1	0,35 [0,29-0,43]	
IC 95%	[41,1-60,1]	[19,9-20,7]	p < 0,001 ^b	
Respuesta global [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13-0,25], p < 0,001 ^c	
Remisión completa [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05-0,28], p < 0,001 ^c	
Remisión parcial [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21-0,42], p < 0,001 ^c	
Supervivencia libre de progresión [semanas, mediana]	47,3	20,1	0,38 [0,32-0,46]	
IC 95%	[36,9-58,4]	[18,1-20,3]	p < 0,001 ^b	
Supervivencia global a 1 año	82%	75%	0,75 [0,59-0,95]p = 0,015 ^b	

a: La razón de riesgo (hazard ratio) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (odds ratio) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dex

b: Prueba de rangos logarítmicos (log rank) unilateral

c: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad

Síndromes mielodisplásicos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a los síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción 5q con o sin

otras anomalías citogenéticas, en dos estudios principales: un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y 3 grupos, de dos dosis de lenalidomida oral (10 mg y 5 mg) frente a placebo (MDS-004); y un estudio de fase II, multicéntrico, de un solo grupo y abierto de lenalidomida (10 mg) (MDS-003).

Los resultados que se muestran a continuación representan a la población por intención de tratar estudiada en los estudios MDS-003 y MDS-004; los resultados de la subpoblación con deleción (5q) aislada se muestran por separado (ver sección 4.1 para la indicación aprobada).

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

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

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

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

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

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

^{*} Asociada a un aumento en HGB de ≥ 1 g/dl

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

En MDS-004, una proporción significativamente mayor de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron el criterio principal de valoración de independencia transfusional (>182 días) en el grupo de 10 mg de lenalidomida en comparación con placebo (el 55,1% frente al 6,0%). Entre los 47 pacientes con una anomalía citogenética de deleción (5q) aislada y tratados con 10 mg de lenalidomida, 27 pacientes (57,4%) alcanzaron independencia transfusional (IT) de eritrocitos. La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional en el grupo de 10 mg de lenalidomida fue de 4,6 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque debe superarse los 2 años para los sujetos tratados con lenalidomida. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl. Otros criterios de valoración del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0% y 24,0% de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a leucemia mieloide aguda. Los resultados de la respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos del criterio principal de valoración y a favor del tratamiento con lenalidomida en comparación con placebo. En MDS-003, una proporción grande de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron independencia transfusional (>182 días) con 10 mg de lenalidomida (58,1%). La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional fue de 4,1 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional fue de 114,4 semanas. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) fue de 5,6 g/dl. Se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 40,9% y 30,7% de los sujetos, respectivamente.

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

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

En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C_{max}) 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_{max} en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión in vitro de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22,7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29,2% en voluntarios sanos.

Metabolismo y excreción

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 inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o t_{1/2}). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4. 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_{max} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección Posología y forma de administración se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a 1 mg como a 28 mg. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de C_{max} y AUC aumentan proporcionalmente con la dosis después de administrar dosis únicas y múltiples. La exposición en los pacientes con mieloma múltiple es ligeramente más alta, como muestran los valores de C_{max} y AUC, en comparación con los voluntarios varones sanos, puesto que la relación aclaramiento/biodisponibilidad de un fármaco (CL/F) en los pacientes con mieloma múltiple es menor (aproximadamente 200 ml/min) que la de voluntarios sanos (300 ml/min). Esto es coherente con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

hembras, con administración de dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg/día, no se observó toxicidad parental ni ninguna reacción adversa sobre la fertilidad o desarrollo embrionario temprano. Se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas y conejos. En ratas, lenalidomida no tuvo acción teratogénica con dosis de hasta 500 mg/kg/día por vía oral. No obstante, la rata no se considera una especie adecuada como modelo relevante en el caso de los análogos de la talidomida.

En conejos a los que se administraron 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral, ninguna anomalía de las extremidades se consideró atribuible a lenalidomida. La toxicidad en el desarrollo, con las dosis de 10 y 20 mg/kg al día, se caracterizó por una ligera disminución del peso corporal del feto, un aumento de la incidencia de pérdidas post-implantación (resorción temprana y tardía, y muerte intrauterina) y observaciones externas macroscópicas en los fetos asociados a mortalidad y a efectos farmacotóxicos de lenalidomida (decoloración morada de la piel en todo el cuerpo). 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 desconoce la relevancia de estos efectos en humanos. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día. Estas consistieron en alteraciones menores en la osificación del cráneo (sutura nasofrontal irregular) y pequeños retrasos de la osificación de los metacarpiarios, asociados a una disminución del peso corporal del feto. En conejos, las NOAEL maternas y en el desarrollo para lenalidomida fueron 3 mg/kg/día, lo que corresponde a un margen de seguridad de 1,3 si se considera una dosis terapéutica de 25 mg/día en humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

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

Administración:

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

- Mieloma Múltiple

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 Advertencias y precauciones). El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 1,0 x 10⁹/l, y/o si el recuento de plaquetas es < 75 x 10⁹/l o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es < 30 x 10⁹/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 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1.
Con cada disminución posterior a < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 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 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día.
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 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.

- Síndromes mielodisplásicos
- El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 0,5 x 10⁹ /l y/o < 25 x 10⁹ /l.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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

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

- Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5,0 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días 1 al 28, cada 28 días

En el caso de los pacientes que reciben inicialmente 10 mg y que experimentan trombocitopenia o neutropenia.

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a < 25 x 10 ⁹ /l.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 25 x 10 ⁹ /l - < 50 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 o -3)

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a < 0,5 x 10 ⁹ /l.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 o -3)

- Neutropenia

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.

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

Se desconoce si lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Precauciones adicionales

Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se debe dispensar en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción.

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 ni semen 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 potencial teratogenicidad 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 posible riesgo teratogénico 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 de los 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). En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también a un riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), aunque en menor medida que en los pacientes con mieloma múltiple. 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 metódica de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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

Intolerancia a la lactosa
Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción 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

cuando esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia
Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida, y a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver Posología). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. La coadministración de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Mieloma múltiple
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 Reacciones Adversas). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver Reacciones Adversas). La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con 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 Reacciones Adversas). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo ptequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver Reacciones Adversas, Trastornos hemorrágicos).

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

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 Posología y forma de administración).

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 aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

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

Intolerancia a la lactosa
Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción 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 Ledamin (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 melfalan o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalan 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 Ledamin tras recibir trasplante autólogo de células madre. Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Ledamin. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si apareciera SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

Embarazo y lactancia
Embarazo (ver también secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. No puede descartarse el efecto teratogénico de lenalidomida. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a lenalidomida durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. 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. En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo.

Lactancia
Embarazo (ver también secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. No puede descartarse el efecto teratogénico de lenalidomida. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a lenalidomida durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. 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. En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo.

Estado de TP53
La mutación TP53 está presente en el 20-25% de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción 5q y está asociada a un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Ledamin en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 (MDS-004), la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1% de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038) (ver Reacciones Adversas).

Trastornos hepáticos
Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática previa preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo. Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja. Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática.

REACCIONES ADVERSAS
Mieloma Múltiple

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:
(ver Advertencias).
• Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
(ver Advertencias).
• Neutropenia de grado 4 (ver Advertencias).
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%).

Síndromes mielodisplásicos
El perfil de seguridad global de Revlimid en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio. La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:
• Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver Advertencias).
• Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver Advertencias).
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%). 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 presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/10.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado

W a r f a r i n a
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.

D i g o x i n a
La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida resultó en un aumento de 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.

E s t a t i n a s
Cuando se combinan estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un refuerzo en la monitorización clínica y biológica, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona. La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios principales en mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos y con los datos post comercialización de mieloma múltiple solo. 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 de mieloma múltiple. Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática Poco Frecuentes Fallo hepático* Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo* ¹ , hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*, hepatitis colestásica*, hepatitis citolítica/colestásica mixta* ²	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática Poco Frecuentes Fallo hepático* Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo* ¹ , hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*, hepatitis colestásica*, hepatitis citolítica/colestásica mixta* ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito Frecuentes Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel, escoria Poco Frecuentes Decoloración de la piel, reacción de fotosenibilidad	Frecuentes Exantemas, prurito Poco Frecuentes Angioedema ¹ Raras Síndrome de Stevens-Johnson* ¹ Necrólisis epidérmica tóxica* ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia, mialgia Frecuentes Inflamación de las articulaciones	Frecuentes Dbilidad muscular, dolor óseo, dolor de espalda* Poco Frecuentes Inflamación de las articulaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes Trombocitopenia*, neutropenias*, anemia, trastorno hemorrágico*, leucopenias. Frecuentes Pancitopenia Poco Frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy Frecuentes Trombocitopenia*, neutropenias* ¹ , leucopenias Frecuentes Neutropenia febril* ^{1,2} anemia* ³ Poco Frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Frecuentes Hipersensibilidad* Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes Hipopotasemia, disminución del apetito. Frecuentes Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación, sobrecarga férrica	Frecuentes Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglucemia ¹ , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Poco Frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, alteración del estado de ánimo* ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea. Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio	Frecuentes Accidente cerebrovascular, mareos, síncope Poco Frecuentes Hemorragia intracranéal*, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral.
Trastornos oculares	Muy Frecuentes Visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual, cataratas.	Frecuentes Cataratas Poco Frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	Frecuentes Fibrilación auricular, bradicardia Poco Frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, bloqueo auricular, extrasístole ventricular.	Frecuentes Infarto de miocardio* ¹ , fibrilación auricular*, insuficiencia cardíaca congestiva ¹ , taquicardia, insuficiencia cardíaca ² .
Trastornos vasculares	Muy Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* Frecuentes Hipotensión, hipertensión, equimosis*, hematoma	Muy Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* ¹ Poco Frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranéal
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)*, sequedad de boca, estomatitis, dislalia, dispepsia Poco Frecuentes Colitis, tifitis	Frecuentes Diarrea*, estreñimiento, náuseas, dolor dental. Frecuencia no conocida Pancreatitis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

• Mieloma múltiple

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).

• Síndromes mielodisplásicos

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

Tromboembolismo venoso

El uso de lenalidomida con dexametasona se asocia a un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes entropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Leucemia mieloide aguda
• Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalan o inmediatamente después de melfalan a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT) (ver Advertencias).

• Síndromes mielodisplásicos

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

Trastornos hepáticos
Se han notificado los siguientes trastornos hepáticos (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

Rabdomiólisis

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

Riesgo de reacciones hepáticas adversas graves

Se debe considerar la posibilidad de lesión hepática inducida por la Lenalidomida en pacientes tratados que presenten deterioro inexplicable de la función hepática: de nueve biopsias de hígado realizadas en pacientes con reacciones hepáticas, seis mostraron evidencia histológica de daño hepático inducido por fármacos. Además, también hubo un número sustancial de casos en los que la función hepática ha mejorado con la interrupción de la Lenalidomida, algunos casos de reexposición positiva y algunos casos de reexposición negativa a una dosis más baja. Se reportaron pocos casos de pacientes con daño hepático severo por Lenalidomida; sin embargo, aparentaron ser idiosincráticos. Los factores predisponentes que aumentaron el riesgo de daño severo al hígado con Lenalidomida son el aumento de enzimas hepáticas basales, una enfermedad hepático-viral pre-existente, tratamiento concomitante con medicamentos hepatotóxicos y la edad avanzada. Las reacciones hepáticas más comunes observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida son anomalías de las enzimas hepáticas. Las elevaciones de las enzimas hepáticas se producen con frecuencia relativamente poco después del inicio del tratamiento con Lenalidomida; el tiempo medio de aparición suele ser de 41 días, pero se han reportado reacciones desde un día a más de tres años después del inicio del tratamiento. Los primeros aumentos de las enzimas hepáticas suelen ser moderados y pueden normalizarse sin progresión a la toxicidad hepática grave. Dentro de las reacciones hepáticas adversas notificadas se incluyen: insuficiencia hepática, fibrosis y cirrosis (17,2%) y colestasis e ictericia de origen hepático (13,8%). Los informes restantes (10%) describen hepatitis no infecciosa y problemas de coagulación relacionados con el hígado y neoplasias.

Daños graves en el hígado (potencialmente mortales) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados. El deterioro de la función hepática generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros hepáticos anormales vuelven a su nivel, puede considerarse reanudar el tratamiento con Lenal