ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
Revlimid 5 mg cápsulas duras
Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
Revlimid 10 mg cápsulas duras
Revlimid 15 mg cápsulas duras
Revlimid 20 mg cápsulas duras
Revlimid 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 73,5 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 147 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 7,5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 144,5 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 294 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 15 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 289 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 20 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 20 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 244,5 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

Revlimid 25 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 200 mg de lactosa (como lactosa anhidra).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
Cápsulas azules verdosas/blancas, de tamaño 4, 14,3 mm y marcadas con “REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg cápsulas duras
Cápsulas blancas, de tamaño 2, 18,0 mm y marcadas con “REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
Cápsulas amarillas claras/blancas, de tamaño 2, 18,0 mm y marcadas con “REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg cápsulas duras
Cápsulas azules verdosas/amarillo pálido, de tamaño 0, 21,7 mm y marcadas con “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg cápsulas duras
Cápsulas azul claro/blanco, de tamaño 0, 21,7 mm y marcadas con “REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg cápsulas duras
Cápsulas azules verdosas/azules claras, de tamaño 0, 21,7 mm y marcadas con “REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg cápsulas duras
Cápsulas blancas, de tamaño 0, 21,7 mm y marcadas con “REV 25 mg”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Revlimid en terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona (ver sección 4.2) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

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

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

Linfoma folicular
Revlimid en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a).

4.2 Posología y forma de administración

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

Para todas las indicaciones descritas a continuación:
- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección 4.4).
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de Grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

Posología
Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

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

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

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida[a]	Dexametasona[a]
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis –1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis –2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis –3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis –4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis –5	2,5 mg	No aplica

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9$/l	Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo[a]
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9$/l	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

[a] Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Primero disminuye a $<0,5 \times 10^9$/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Vuelve a ≥1 x 10^9/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelve 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
Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

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

- <u>Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona seguido de lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante</u>

Tratamiento inicial: lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona
No se debe iniciar el tratamiento con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona si el RAN es <1,0 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas es <50 x 10^9/l.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. Bortezomib se debe administrar mediante inyección subcutánea (1,3 mg/m^2 de superficie corporal) dos veces a la semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días. Para obtener más información sobre la dosis, la pauta y los ajustes de la dosis de los medicamentos administrados con lenalidomida, ver sección 5.1 y la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto correspondiente.

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

Tratamiento continuado: lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad
Se debe continuar la administración de lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida[a]
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis –1	20 mg
Nivel de dosis –2	15 mg
Nivel de dosis –3	10 mg
Nivel de dosis –4	5 mg
Nivel de dosis –5	2,5 mg

[a] La reducción de la dosis de todos los medicamentos se puede realizar de forma independiente.

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día

Con cada disminución posterior por debajo de 30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Primero disminuye a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve a ≥1 x 10^9/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelve 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
Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

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

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis –1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis –2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis –3	2,5 mg	No aplica	0,25 mg/kg

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a <25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥25 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis –1
Con cada disminución posterior por debajo de 30x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis –2 o –3) una vez al día.

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Primero disminuye a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve 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
Vuelve 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
Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

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

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg)[a]
Nivel de dosis –1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis –2	5 mg (días 1-21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis –3	No procede	5 mg (días 1-21, cada 28 días)
	No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)	

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de 30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Disminuye a <0,5 x 10^9/l Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10^9/l Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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

Dosis recomendada

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

Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a <30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1
Con cada disminución posterior por debajo de 30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis –2 o –3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Primero disminuye a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve 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
Vuelve 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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve a ≥0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis –1, –2 o –3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)
El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es <0,5 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas es <25 x 10^9/l.

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

- *Trombocitopenia*

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

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuye a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelve 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)

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

Linfoma de células del manto (LCM)
Dosis recomendada
La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <50 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a ≥60 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis –1)
Para cada disminución posterior por debajo de 50 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a ≥60 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis –2, –3, –4 o –5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis –5

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

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

<u>*Linfoma folicular (LF)*</u>

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es <1 x 10^9/l, y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10^9/l a menos que sea secundario a la infiltración de la médula ósea por el linfoma.

Dosis recomendada

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

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

Para los ajustes de la dosis en caso de toxicidad con rituximab, consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto correspondiente.

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <50 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a ≥50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis ─1)
Para cada disminución posterior por debajo de 50 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a ≥50 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis ─2, ─3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3.

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

Cuando el RAN	Pauta recomendada[a]
Disminuye a <1,0 x 10^9/l durante al menos 7 días o Disminuye a <1,0 x 10^9/l con fiebre asociada (temperatura corporal ≥38,5°C) o Disminuye a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelve a ≥1,0 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Para cada disminución posterior por debajo de 1,0 x 10^9/l durante al menos 7 días o una disminución a <1,0 x 10^9/l con fiebre asociada (temperatura corporal ≥38,5°C) o una disminución a <0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelve a ≥1,0 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3.

[a] A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés).

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Todos los pacientes deben recibir profilaxis para SLT (alopurinol, rasburicasa o equivalente de acuerdo con las directrices institucionales) y estar bien hidratados (por vía oral) durante la primera semana del primer ciclo o durante un período más largo si así está indicado clínicamente. Para controlar el SLT, se debe realizar

en todos los pacientes un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo y tal y como esté indicado clínicamente.

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida (mantener la dosis) en los pacientes con SLT de laboratorio o SLT clínico de Grado 1, o en función del criterio del médico, reducir la dosis en un nivel y continuar con lenalidomida. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con rasburicasa puede ser necesario para la reducción de la hiperuricemia. La hospitalización del paciente dependerá del criterio del médico.

En pacientes con SLT clínico de Grado 2 a 4 se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un perfil bioquímico cada semana o como esté indicado clínicamente. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con rasburicasa y la hospitalización dependerán del criterio del médico. Cuando el SLT remita al Grado 0, reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo a criterio del médico (ver sección 4.4).

Reacción de exacerbación tumoral
En función del criterio del médico, se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de Grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento. A criterio del médico, puede administrarse tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides por un tiempo limitado y/o analgésicos opiáceos. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de Grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida e iniciar tratamiento con AINEs, corticoesteroides y/o analgésicos opiáceos. Cuando la reacción de exacerbación tumoral remita a Grado ≤1, reiniciar el tratamiento con lenalidomida con el mismo nivel de dosis durante el resto del ciclo. Los pacientes pueden recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 y 2 (ver sección 4.4).

Todas las indicaciones
En caso de otras toxicidades de Grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a Grado ≤2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de Grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema de Grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales
- Población pediátrica

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

- Población de edad avanzada

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

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante
Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Linfoma folicular
En el caso de los pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab, la tasa global de acontecimientos adversos es similar en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se observó ninguna diferencia global en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de edad.

- Pacientes con insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, linfoma de células del manto o linfoma folicular no es necesario realizar ajustes de la dosis.

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

No hay experiencia en ensayos clínicos de fase 3 con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	**Ajustes de la dosis**
Insuficiencia renal moderada (30 ≤CLcr <50 ml/min)	10 mg una vez al día[1]

Función renal (CLcr)	**Ajustes de la dosis**
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día[2] 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

[1] La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.
[2] En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Síndromes mielodisplásicos

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

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

Linfoma de células del manto

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

[1] La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.
[2] En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Linfoma folicular

Función renal (CLcr)	**Ajustes de la dosis** (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <60 ml/min)	10 mg una vez al día[1, 2]
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	5 mg una vez al día.
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis se debe administrar tras la diálisis.

[1] La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente tolera el tratamiento.
[2] Para pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg, en caso de reducción de la dosis para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4, u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, no reducir la dosis por debajo de 5 mg en días alternos o 2,5 mg una vez al día.

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

- Pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración
Vía oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administre lenalidomida en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha técnica o resumen de las características del producto correspondiente antes de iniciar el tratamiento.

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

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

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación
Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

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

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

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

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Revlimid o poco después de haber dejado de tomar Revlimid, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

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

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

Anticoncepción
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 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 solo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

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

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

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

Pruebas de embarazo
En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. 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 al menos cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, incluyendo al menos 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

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

Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (incluido durante las interrupciones de la dosis) ni en el plazo de al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula.
Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 6.6).

Material informativo, restricciones de prescripción y dispensación
Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios para reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, para proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y para asesorar sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar al paciente sobre el riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención del embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo, así como proporcionarle un folleto informativo adecuado, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente según lo acordado con cada autoridad nacional competente. En colaboración con cada autoridad nacional competente, se ha implementado un programa de acceso controlado que incluye el uso de una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o de la dispensación, así como la recogida de información en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional.
Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación se deben realizar el mismo día. La dispensación de lenalidomida en mujeres con capacidad de gestación se debe realizar dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas posológicas de las indicaciones aprobadas (ver sección 4.2), y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una duración máxima de 12 semanas.

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

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales
En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). El riesgo de tromboembolismo venoso se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

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

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

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración

concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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

Hipertensión pulmonar
Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes y durante el tratamiento con lenalidomida.

Neutropenia y trombocitopenia
Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. En linfoma folicular, se deben realizar controles cada semana durante las primeras 3 semanas del ciclo 1 (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2 hasta el 4, y, en lo sucesivo, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

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

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos).

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

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

Las reacciones adversas en CALGB 100104 incluyeron acontecimientos notificados después de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ASCT, por sus siglas en inglés), así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían solo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

En general, se observó neutropenia de Grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los 2 estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían

sometido a un ASCT (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten, podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis (ver sección 4.2).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 37,5 % frente al 30,3 % en CALGB 100104 [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidos petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia (ver sección 4.8, Trastornos hemorrágicos).

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

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor frecuencia en el grupo de lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (RVd) en comparación con el grupo comparador de Rd (el 2,7 % frente al 5,9 %) en el estudio SWOG S0777. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en el grupo de RVd y en el grupo de Rd (el 0,0 % frente al 0,4 %). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten; podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis (ver sección 4.2).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 con mayor frecuencia en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 17,2 % frente al 9,4 %).

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

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor medida en los grupos de lenalidomida en combinación con dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT), ver sección 4.8). Los episodios de neutropenia febril de Grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona Rd y Rd18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida, ver sección 4.8).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente).

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

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de Grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p; ver sección 4.8).

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

- Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de Grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección 4.8).

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

- Síndromes mielodisplásicos

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

- Linfoma de células del manto

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

- Linfoma folicular

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

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

Neuropatía periférica
Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave.
No se observó un aumento de neuropatía periférica con lenalidomida en combinación con dexametasona o melfalán y prednisona o lenalidomida en monoterapia o con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

La combinación de lenalidomida con bortezomib por vía intravenosa y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia a una frecuencia mayor de neuropatía periférica. La frecuencia fue menor cuando se administró bortezomib por vía subcutánea. Para obtener más información, ver sección 4.8 y la Ficha Técnica de bortezomib.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral
Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han notificado casos, incluyendo casos mortales, de SLT y Reacción

de Exacerbación Tumoral (RET) (ver sección 4.8). Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar lenalidomida en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis, y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

- Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el momento del diagnóstico o una enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). Los pacientes de los estudios MCL-002 y MCL-001 que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, AINEs y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente concreto (ver las secciones 4.2 y 4.8).

- Linfoma folicular

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. La exacerbación tumoral puede imitar la PE. Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, AINEs y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente concreto (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar un SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados y recibir profilaxis para el SLT; se debe realizar en los pacientes, además, un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo o durante más tiempo tal y como esté indicado clínicamente (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Carga tumoral

- Linfoma de células del manto

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

Muerte temprana

En el estudio MCL-002 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana; hubo 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (40 %) y 6/28 (21 %) (ver sección 5.1).

Acontecimientos adversos

En el estudio MCL-002, durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

Por lo tanto, los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas (ver sección 4.8), incluidos los signos de reacción de exacerbación tumoral (RET). Consultar la sección 4.2 para los ajustes de la dosis en caso de RET.

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS en pacientes tratados con lenalidomida (ver

sección 4.8). Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha de SSJ, NET o síndrome DRESS, y no se debe reanudar tras la suspensión por estas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes 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. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben 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.

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

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

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

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

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

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias hematológicas fue de 0,00-0,16 por 100 años-persona y la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias de tumores sólidos fue de 0,21-1,04 por 100 años-persona.

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

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

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

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

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

- Cariotipo

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

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

- Estado de TP53

La mutación TP53 está presente en el 20-25 % de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción 5q y está asociada con un mayor riesgo de progresión a LMA. En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 (MDS-004), la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1 % de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038) (ver sección 4.8).

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

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

Segundas neoplasias malignas primarias en el linfoma folicular

En un estudio de iNHL en recaída o refractario que incluyó pacientes con linfoma folicular, no se ha observado un aumento del riesgo de SNMP en el el grupo tratado con lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo de placebo/rituximab. La incidencia de SNMP hematológicas de LMA fue de 0,29 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab en comparación con 0,29 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/rituximab. La tasa de incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue de 0,87 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab, en comparación con 1,17 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/rituximab con una mediana de seguimiento de 30,59 meses (rango de 0,6 a 50,9 meses).

Los cánceres de piel no melanoma son riesgos identificados e incluyen los carcinomas epidermoides de piel o los carcinoma basocelulares.

Los médicos deben supervisar a los pacientes para detectar la aparición de SNMP. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio potencial de lenalidomida como el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida.

Trastornos hepáticos
Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

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

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

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal.

Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos mortales, con lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. Además, se debe indicar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio el paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP se debe basar en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Una PCR negativa del VJC no descarta la LMP. Se puede justificar un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado LMP. Si se confirma la LMP, la administración de lenalidomida se interrumpirá de forma definitiva.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico
Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de Grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) ≥2 o CLcr <60 ml/min cuando se administra lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG ≥2 o el CLcr <60 ml/min (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Cataratas
Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

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 las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver sección 5.2). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación 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 indujo malformaciones en monos similares a las descritas con talidomida (ver sección 5.3). Por lo tanto, se espera un efecto teratógeno de 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 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25 mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

En el estudio IFM 2005-02, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

En el estudio CALGB 100104, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante que reciben lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

- hipotensión (6,5 %), infección pulmonar (5,7 %) y deshidratación (5,0 %).

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

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

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥5 %) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

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

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

- neutropenia febril (6,0 %);
- anemia (5,3 %).

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

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase 3, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

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

- tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver sección 4.4);
- neutropenia de Grado 4 (ver sección 4.4).

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

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase 2 y de un estudio de fase 3 (ver sección 5.1). En la fase 2, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase 3, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

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

Las reacciones adversas graves incluyen:

- tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver sección 4.4);
- neutropenia de Grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de Grado 3 o 4 (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase 3 fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes procedentes del estudio MCL-002 de fase 2, aleatorizado y controlado (ver sección 5.1).

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

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio MCL-002 (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

- neutropenia (3,6 %);
- embolia pulmonar (3,6 %);
- diarrea (3,6 %).

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

En el estudio MCL-002 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %) (ver sección 5.1).

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

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

Linfoma folicular

El perfil de seguridad global de lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con linfoma folicular previamente tratado se basa en los datos de 294 pacientes procedentes del estudio NHL-007 de fase 3, aleatorizado y controlado. Además, se han incluido en la Tabla 5 las reacciones adversas al medicamento del estudio de soporte NHL-008.

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Tabla resumen para monoterapia en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del

tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de placebo en los estudios pivotales de mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida

Clasificación por Órganos y Sistemas/Término Preferente	**Todas las RAM/frecuencia**	**RAM de Grado 3−4/frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía[◊,a], infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis[◊], gripe[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasofaringitis, rinitis Frecuentes Infección[◊], infección del tracto urinario[◊,*], infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar[◊]	Muy frecuentes Neumonía[◊,a], infección neutropénica Frecuentes Sepsis[◊,b], bacteriemia, infección pulmonar[◊], infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis[◊], gripe[◊], gastroenteritis[◊], herpes zóster[◊], infección[◊]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes Síndrome mielodisplásico[◊,*]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia[^,◊], neutropenia febril[^,◊], trombocitopenia[^,◊], anemia, leucopenia[◊], linfopenia	Muy frecuentes Neutropenia[^,◊], neutropenia febril[^,◊], trombocitopenia[^,◊], anemia, leucopenia[◊], linfopenia Frecuentes Pancitopenia[◊]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia	Frecuentes Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Parestesia Frecuentes Neuropatía periférica[c]	Frecuentes Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes Embolia pulmonar[◊,*]	Frecuentes Trombosis venosa profunda[^,◊,d]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos Frecuentes Disnea[◊], rinorrea	Frecuentes Disnea[◊]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas Frecuentes Vómitos, dolor abdominal superior	Frecuentes Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantema, sequedad de la piel	Frecuentes Exantema, prurito

Clasificación por Órganos y Sistemas/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares Frecuentes Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia, pirexia	Frecuentes Fatiga, astenia

[◊] Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT
[*] Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos
^ Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas
[a] El término combinado del efecto adverso "Neumonía" incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía, neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis
[b] El término combinado del efecto adverso "Sepsis" incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos
[c] El término combinado del efecto adverso "Neuropatía periférica" incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía
[d] El término combinado del efecto adverso "Trombosis venosa profunda" incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotales de mieloma múltiple (ver sección 5.1).

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, con dexametasona o con melfalán y prednisona

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía[◊,◊◊], infección de las vías respiratorias altas[◊], infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)[◊], nasofaringitis, faringitis, bronquitis[◊], rinitis Frecuentes Sepsis[◊,◊◊], infección pulmonar[◊◊], infección de las vías urinarias[◊◊], sinusitis[◊]	Frecuentes Neumonía[◊,◊◊], infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)[◊], celulitis[◊], sepsis[◊,◊◊], infección pulmonar[◊◊], bronquitis[◊], infección de las vías respiratorias[◊◊], infección de las vías urinarias[◊◊], enterocolitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Carcinoma basocelular[^,◊] Carcinoma epidermoide de piel[^,◊,*]	Frecuentes Leucemia mieloide aguda[◊], síndrome mielodisplásico[◊], carcinoma epidermoide de piel[^,◊,**] Poco frecuentes Leucemia aguda de células T[◊], carcinoma basocelular[^,◊], síndrome de lisis tumoral

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	**Todas las RAM/frecuencia**	**RAM de Grado 3−4/frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia^,◊,◊◊, trombocitopenia^,◊,◊◊, anemia◊, trastorno hemorrágico^, leucopenias, linfopenia Frecuentes Neutropenia febril^,◊, pancitopenia◊ Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy frecuentes Neutropenia^,◊,◊◊, trombocitopenia^,◊,◊◊, anemia◊, leucopenias, linfopenia Frecuentes Neutropenia febril^,◊, pancitopenia◊, anemia hemolítica Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad^	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia◊,◊◊, hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia◊, hipoponatremia◊, deshidratación◊◊, disminución del apetito◊◊, pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia+	Frecuentes Hipopotasemia◊,◊◊, hiperglucemia, hipocalcemia◊, diabetes mellitus◊, hipofosfatemia, hiponatremia◊, hiperuricemia, gota, deshidratación◊◊, disminución del apetito◊◊, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatías periféricas◊◊, parestesia, mareos◊◊, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio, síncope◊◊, neuralgia, disestesia	Muy frecuentes Neuropatías periféricas◊◊ Frecuentes Accidente cerebrovascular◊, mareos◊◊, síncope◊◊, neuralgia Poco frecuentes Hemorragia intracraneal^, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes Cataratas, visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual	Frecuentes Cataratas Poco frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular◊,◊◊, bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo)^,◊, fibrilación auricular◊,◊◊, insuficiencia cardiaca congestiva◊, taquicardia, insuficiencia cardiaca◊,◊◊, isquemia de miocardio◊

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^,◊,◊◊, hipotensión◊◊ Frecuentes Hipertensión, equimosis^	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^,◊,◊◊ Frecuentes Vasculitis, hipotensión◊◊, hipertensión Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◊,◊◊, epistaxis^, tos Frecuentes Disfonía	Frecuentes Distrés respiratorio◊, disnea◊,◊◊, dolor pleurítico◊◊, hipoxia◊◊
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◊,◊◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊◊, náuseas, vómitos◊◊, dispepsia, sequedad de boca, estomatitis Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)^,◊◊, disfagia Poco frecuentes Colitis, tiflitis	Frecuentes Hemorragia gastrointestinal^,◊,◊◊, obstrucción del intestino delgado◊◊, diarrea◊◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊◊, náuseas, vómitos◊◊
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa Frecuentes Daño hepatocelular◊◊, pruebas anormales de la función hepática◊, hiperbilirrubinemia Poco frecuentes Fallo hepático^	Frecuentes Colestasis◊, hepatotoxicidad, daño hepatocelular◊◊, aumento de la alanina aminotransferasa, pruebas anormales de la función hepática◊ Poco frecuentes Fallo hepático^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas◊◊, prurito Frecuentes Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema Poco frecuentes Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos◊◊, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	Frecuentes Exantemas◊◊ Poco frecuentes Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos◊◊
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Debilidad muscular◊◊, espasmos musculares, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda◊,◊◊), dolor en las extremidades, mialgia, artralgia◊ Frecuentes Inflamación de las articulaciones	Frecuentes Debilidad muscular◊◊, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda◊,◊◊) Poco frecuentes Inflamación de las articulaciones

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes Insuficiencia renal (incluida aguda)[◊,◊◊] Frecuentes Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria Poco frecuentes Síndrome de Fanconi adquirido	Poco frecuentes Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga[◊,◊◊], edema (incluido edema periférico), pirexia[◊,◊◊], astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes Dolor torácico[◊,◊◊], letargia	Muy frecuentes Fatiga[◊,◊◊] Frecuentes Edema periférico, pirexia[◊,◊◊], astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Frecuentes Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caídas, contusión^	

[◊◊]Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que habían recibido lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona.
^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
[◊]Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona.
[+] Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.
[*]Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.
[**] Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

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

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida#

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)[◊]	Muy Frecuentes Neumonía[◊] Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)[◊], bronquitis

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia^,◊, neutropenia^,◊, anemia◊, leucopenia	Muy frecuentes Trombocitopenia^,◊, neutropenia^,◊, anemia◊, leucopenia Frecuentes Neutropenia febril^,◊
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia◊, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo◊,~
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo^,◊, fibrilación auricular◊, insuficiencia cardiaca◊
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hematoma	Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^,◊
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Epistaxis^	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◊, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Frecuentes Sequedad de boca, dispepsia	Frecuentes Diarrea◊, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito	Frecuentes Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda◊ y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	Frecuentes Dolor de espalda◊
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal◊

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	Frecuentes Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Frecuentes Caídas

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
◊Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.
~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase 3 de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de Grado 3 o 4.
Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase 3 se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase 2 y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase 2 era mayor que en el estudio de fase 3, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase 2.
Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase 3 de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo.
  - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo.
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo.
- Estudio de fase 2 de síndromes mielodisplásicos
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos tratados con lenalidomida.
  - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida.
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida.

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

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, nasofaringitis, neumonía◊ Frecuentes Sinusitis	Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, neumonía◊
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas^,◊, carcinoma basocelular^,◊
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia^, neutropenia^,◊, leucopenia◊, anemia◊ Frecuentes Neutropenia febril^,◊	Muy frecuentes Trombocitopenia^, neutropenia^,◊, anemia◊ Frecuentes Neutropenia febril^,◊, leucopenia◊
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia Frecuentes Deshidratación◊	Frecuentes Deshidratación◊, hiponatremia, hipocalcemia

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo)^,◊, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión◊	Frecuentes Trombosis venosa profunda◊, embolia pulmonar^,◊, hipotensión◊
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◊	Frecuentes Disnea◊
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◊, náuseas◊, vómitos◊, estreñimiento Frecuentes Dolor abdominal◊	Frecuentes Diarrea◊, dolor abdominal◊, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito Frecuentes Sudoración nocturna, sequedad de la piel	Frecuentes Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor de espalda Frecuentes Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular◊	Frecuentes Dolor de espalda, debilidad muscular◊, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal◊
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia◊, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia◊, tos) Frecuentes Escalofríos	Frecuentes Pirexia◊, astenia◊, fatiga

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase 2 controlado de linfoma de células del manto
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control.
  - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el ≥1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control.
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el ≥1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control.
- Estudio de fase 2 de un solo grupo de linfoma de células del manto
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos.
  - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen para terapia combinada en LF

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

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosasnotificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección de las vías respiratorias altas Frecuentes Neumonía[◊], gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías urinarias	Frecuentes Neumonía[◊], sepsis[◊], infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección de las vías urinarias, celulitis[◊]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes Exacerbación tumoral[^] Frecuentes Carcinoma epidermoide de piel[◊,^,+]	Frecuentes Carcinoma basocelular[^,◊]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia[^,◊], anemia[◊], trombocitopenia[^], leucopenia[**] Linfopenia[***]	Muy frecuentes Neutropenia[^,◊] Frecuentes Anemia[◊], trombocitopenia[^], neutropenia febril[◊], pancitopenia, leucopenia[**], linfopenia[***]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, hipopotasemia Frecuentes Hipofosfatemia, deshidratación	Frecuentes Deshidratación, hipercalcemia[◊], hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Cefalea, mareos Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, disgeusia	Frecuentes Síncope
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes Arritmia[◊]	
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión	Frecuentes Embolia pulmonar[^,◊], hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea[◊], tos Frecuentes Dolor bucofaríngeo, disfonia	Frecuentes Disnea[◊]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Dolor abdominal[◊], diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia Frecuentes Dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca	Frecuentes Dolor abdominal[◊], diarrea, estreñimiento, estomatitis

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantema*, prurito Frecuente Sequedad de la piel, sudoración nocturna, eritema	Frecuentes Exantema*, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia Frecuentes Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical	Frecuentes Debilidad muscular, dolor cervical
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Lesión renal aguda◊
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico Frecuentes Malestar general, escalofríos	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de la alanina aminotransferasa Frecuentes Pérdida de peso, aumento de la bilirrubina en sangre	

^Ver sección 4.8 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Algoritmo aplicado para el linfoma folicular:
Estudio de fase 3 controlado:

- RAM NHL-007 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5,0 % de sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y al menos una frecuencia un 2 % mayor en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control - (población de seguridad)
- RAM NHL-007 Grado 3/4 - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en al menos el ≥1,0 % de sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y al menos una frecuencia un 1,0 % mayor en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control - (población de seguridad)
- RAM graves NHL-007 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en al menos el ≥1,0 % de sujetos del grupo de lenalidomida/rituximab y al menos una frecuencia un 1,0 % mayor en el grupo de enalidomida/rituximab y el grupo de control - (población de seguridad)

Estudio de fase 3 de un solo grupo de LF:

- RAM NHL-008 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5,0 % de sujetos
- RAM NHL-008 Grado 3/4 - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en ≥1,0 % de sujetos
- RAM graves NHL-008 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en ≥1,0 % de sujetos

◊Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma folicular
+ Se aplica unicamente a reacciones adversas graves a medicamentos.
*Exantema incluye término preferente de exantema y exantema maculopapular
**Leucopenia incluye término preferente de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos
***Linfopenia incluye término preferente de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

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

Tabla 6. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3−4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Reacción anafiláctica^ Frecuencia no conocida Rechazo del trasplante de órganos sólidos	Raras Reacción anafiláctica^
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Hipertensión pulmonar	Raras Hipertensión pulmonar Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos^

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. En monos, lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas

con talidomida (ver las secciones 4.6 y 5.3). Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

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

El mantenimiento con lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de Grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente).

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

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor medida en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 2,7 % frente al 5,9 %) en el estudio SWOG S0777. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en el grupo de RVd en comparación con el grupo de Rd (el 0,0 % frente al 0,4 %).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 en mayor medida en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 17,2 % frente al 9,4 %).

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

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

La combinación de lenalidomida con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de Grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (11,1 %).

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

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

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 y Grado 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (13,7 %).

- Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

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

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

- Pacientes con síndromes mielodisplásicos

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

- Pacientes con linfoma de células del manto

En los pacientes con linfoma de células del manto, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de Grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase 2). Se observaron episodios de neutropenia febril de Grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

- Pacientes con linfoma folicular

La combinación de lenalidomida y rituximab en el linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia Grado 3 o 4 (50,7 % en el grupo de pacientes tratados con lenalidomida/rituximab comparado con el 12,2 % de los pacientes del grupo de placebo/rituximab). Todos los casos de neutropenia Grado 3 o 4 fueron reversibles tras la suspensión de la administración, la reducción de la dosis y/o la terapia de soporte con factores de crecimiento. Además, la neutropenia febril se observó con muy poca frecuencia (2,7 % en el grupo de pacientes tratados con lenalidomida/rituximab comparado con el 0,7 % de los pacientes del grupo de placebo/rituximab).

La combinación de lenalidomida y rituximab también está asociada con una mayor incidencia de trombocitopenia Grado 3 o 4 (1,4 % en el grupo de pacientes tratados con lenalidomida/rituximab comparado con el 0 % de los pacientes del grupo de placebo/rituximab).

Tromboembolismo venoso
El uso de la combinación de lenalidomida con dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona o en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia (ver sección 4.5).

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

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

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS con el uso de lenalidomida. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida (ver sección 4.4).

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

Leucemia mieloide aguda
- Mieloma múltiple

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

- Síndromes mielodisplásicos

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q) (ver sección 4.4). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8 % en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6 % en pacientes con un cariotipo complejo.

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

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

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

Trastornos tiroideos
Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo (ver sección 4.4 Trastornos tiroideos).

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral
En el estudio MCL-002, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0 % del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de Grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. En el estudio MCL-002, se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte MCL-001, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de Grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT en el estudio MCL-001 (ver seción 4.4).

En el estudio NHL-007, se notificó RET en 19/146 (13,0 %) de los pacientes tratados con lenalidomida/rituximab en comparación con 1/148 (0,7 %) de los pacientes en el grupo de placebo/rituximab. La mayoría de los eventos de RET (18 de los 19) notificados en el grupo de lenalidomida/rituximab ocurrieron durante los primeros dos ciclos de tratamiento. Un paciente con LF en el grupo de lenalidomida/rituximab experimentó un evento de RET de Grado 3 en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo/rituximab. En el estudio NHL-008, 7/177 (4,0 %) de los pacientes con LF presentaron RET; (3 notificaciones fueron de Grado 1 y 4 notificaciones de Grado 2 en cuanto a la gravedad); mientras que 1 notificación fue considerada grave. En el estudio NHL-007, se notificó SLT en 2 pacientes con LF (1,4 %) del grupo de pacientes de lenalidomida/rituximab y ningún paciente con LF en el grupo de placebo/rituximab; ningún caso era de Grado 3 o 4. En el estudio NHL-008 se notificó SLT en 1 paciente con LF (0,6 %). Este evento único se clasificó como una reacción adversa grave de Grado 3. En el caso del estudio NHL-007 ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento con lenalidomida/rituximab debido a RET o SLT.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX04

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

Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, las células tumorales del linfoma folicular, 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 NK, T y NK T. En SMD con deleción (5q), lenalidomida muestra inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

La combinación de lenalidomida y rituximab aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y la apoptosis tumoral directa en las células del linfoma folicular.

El mecanismo de acción de lenalidomida también incluye efectos adicionales como sus propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. Lenalidomida 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 y IL-6) por los monocitos.

Eficacia clínica y seguridad

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

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

Se evaluó la seguridad y eficacia del mantenimiento con lenalidomida en dos ensayos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de 2 grupos, de grupos paralelos y controlados con placebo: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

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

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

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, se permitió a los pacientes del grupo de placebo cambiar para recibir lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad.

Los resultados de SLP al romper el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, utilizando una fecha de corte de 17 de diciembre 2009 (seguimiento de 15,5 meses) mostraron una reducción del 62 % del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en favor de la lenalidomida (HR = 0,38; IC del 95 % 0,27; 0,54; p <0,001). La mediana de la SLP global fue de 33,9 meses (IC del 95 % NE, NE) en el grupo de lenalidomida frente a 19,0 meses (IC del 95 % 16,2; 25,6) en el grupo de placebo.

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

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

Tabla 7: Resumen de los datos globales de eficacia

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

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

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

[b] El IC del 95 % sobre la mediana.

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

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

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

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

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

IFM 2005-02

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

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de supervivencia global. En total, se aleatorizaron 614 pacientes: 307 pacientes a lenalidomida y 307 pacientes a placebo.

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, los pacientes a los que se administraba placebo no cambiaron a tratamiento con lenalidomida antes de la progresion de la enfermedad. Se interrumpió el grupo de lenalidomida, como medida proactiva de seguridad, tras observar un desequilibrio de SNMP (ver sección 4.4).

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, utilizando una fecha de corte de 7 de julio de 2010 (seguimiento de 31,4 meses) demostraron una reducción del 48 % del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en favor de lenalidomida (HR = 0,52; IC del 95 % 0,41; 0,66; p <0,001). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC del 95 % 35,7; 42,4) en el grupo de lenalidomida frente a 22,8 meses (IC del 95 % 20,7; 27,4) en el grupo de placebo.

El beneficio de SLP fue inferior en el subgrupo de pacientes con RC que en el subgrupo de pacientes que no lograron una RC.

La SLP actualizada, utilizando una fecha de corte del 1 de febrero de 2016 (seguimiento de 96,7 meses) sigue mostrando un beneficio en la SLP: HR = 0,57 (IC del 95 % 0,47; 0,68; p <0,001). La mediana de la SLP global fue de 44,4 meses (39,6, 52,0) en el grupo de lenalidomida frente a 23,8 meses (IC del 95 % 21,2; 27,3) en el grupo de placebo. Para la SLP2, la HR observada fue de 0,80 (IC del 95 % 0,66; 0,98; p = 0,026) para lenalidomida frente a placebo. La mediana de la SLP2 global fue de 69,9 meses (IC del 95 % 58,1; 80,0) en el grupo de lenalidomida frente a 58,4 meses (IC del 95 % 51,1; 65,0) en el grupo de placebo. Para la SG, la HR observada fue de 0,90 (IC del 95 % 0,72; 1,13; p = 0,355) para lenalidomida frente a placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 105,9 meses (IC del 95 % 88,8; NE) en el grupo de lenalidomida frente a 88,1 meses (IC del 95 % 80,7; 108,4) en el grupo de placebo.

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

En el estudio SWOG S0777 se evaluó la adición de bortezomib a lenalidomida y dexametasona, como tratamiento inicial, seguido de Rd de forma continua hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que no son candidatos para trasplante o que son candidatos para trasplante, pero sin intención de someterse a un trasplante inmediatamente.

Los pacientes en el grupo de lenalidomida, bortezomib y dexametasona (RVd) recibieron 25 mg/día de lenalidomida por vía oral en los días 1 al 14, 1,3 mg/m^2 de bortezomib por vía intravenosa en los días 1, 4, 8 y 11, y 20 mg/día de dexametasona por vía oral en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos repetidos de 21 días hasta un máximo de 8 ciclos de 21 días (24 semanas). Los pacientes en el grupo de lenalidomida y dexametasona (Rd) recibieron 25 mg/día de lenalidomida por vía oral en los días 1 al 21, y 40 mg/día de dexametasona por vía oral en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos de 28 días (24 semanas). Los pacientes de ambos grupos tomaron Rd de forma continua: 25 mg/día de lenalidomida por vía oral en los días 1 al 21 y 40 mg/día de dexametasona por vía oral en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. El tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad.

La variable primaria de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Un total de 523 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 263 pacientes aleatorizados a RVd y 260 pacientes aleatorizados a Rd. Las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos.

Los resultados de la SLP, evaluada por el IRAC, en el momento del análisis principal, utilizando una fecha de corte de 05 de noviembre de 2015 (seguimiento de 50,6 meses) mostraron una reducción del 24 % del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de RVd (HR = 0,76; IC del 95 %: 0,61; 0,94; p = 0,010). La mediana de la SLP global fue de 42,5 meses (IC del 95 %: 34,0; 54,8) en el grupo de RVd frente a 29,9 meses (IC del 95 %: 25,6; 38,2) en el grupo de Rd. Se observó un beneficio independientemente de la elegibilidad para el trasplante de células madre.

Los resultados del estudio, utilizando una fecha de corte del 01 de diciembre de 2016, cuando la mediana de tiempo del seguimiento para todos los sujetos vivos era de 69,0 meses, se presentan en la Tabla 8. Se observó un beneficio a favor de RVd independientemente de la elegibilidad para el trasplante de células madre.

Tabla 8. Resumen de los datos globales de eficacia

	Tratamiento inicial	
	RVd (8 ciclos de 3 semanas) (N = 263)	**Rd (6 ciclos de 4 semanas) (N = 260)**
SLP evaluada por el IRAC (meses)		
Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [IC del 95 %][c]; valor p[d]	**0,76** (0,62; 0,94); 0,010	
Supervivencia global (meses)		
Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC del 95 %)[b]	**89,1** (76,1; NE)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [IC del 95 %][c]; valor p[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	

	Tratamiento inicial	
	RVd (8 ciclos de 3 semanas) (N = 263)	**Rd (6 ciclos de 4 semanas) (N = 260)**
Respuesta, n (%)		
Respuesta global: RC, RPMB o RP	199 (75,7)	170 (65,4)
≥RPMB	153 (58,2)	83 (31,9)
Seguimiento (meses)		
Mediana[e] (mín., máx.): todos los pacientes	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard Ratio; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.
[a] La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.
[b] IC del 95 % bilateral sobre la mediana de tiempo.
[c] Basada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento (RVd:Rd).
[d] El valor p se basa en el test de rangos logarítmicos (log-rank) no estratificado.
[e] La mediana de seguimiento se calculó a partir de la fecha de aleatorización.
Fecha de corte de los datos = 01 de diciembre de 2016.

Los resultados actualizados de SG, utilizando una fecha de corte de 01 marzo de 2018 (mediana de seguimiento de 84,2 meses de los sujetos vivos) continúan mostrando una mejor SG a favor de RVd: HR = 0,73 (IC del 95 %: 0,57; 0,94; p = 0,014). La proporción de sujetos vivos después de 7 años era del 54,7 % en el grupo de RVd frente al 44,7 % en el grupo de Rd.

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

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de 3 grupos (MM-020) en pacientes de 65 años o mayores o, si eran menores de 65 años, que no fueran candidatos para un trasplante de células madres por su negativa a someterse a dicho trasplante, o porque por razones de coste o de cualquier otro tipo, el trasplante de células madre no estuviera disponible para el paciente. El estudio (MM-020) comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) administradas durante 2 periodos de tiempo diferentes (es decir, hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18]) frente a MPT durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad (≤75 años frente a >75 años), el estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS) y el país.

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

La variable primaria de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 1623 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd, 541 pacientes aleatorizados a Rd18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos. En general, los sujetos del estudio tenían enfermedad en estadio avanzado: de la población total del estudio, el 41 % estaba en el estadio III del ISS y el 9 % tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina [CLcr] <30 ml/min). La mediana de edad era de 73 años en los 3 grupos.

En un análisis actualizado de la SLP, SLP2 y Supervivencia Global (SG) utilizando la fecha de corte de 3 de marzo de 2014 en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses, los resultados del estudio se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Resumen de los datos globales de eficacia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SLP evaluada por el investigador (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [IC del 95 %][c]; valor p[d]			
Rd frente a MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd frente a Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 frente a MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
SLP2[e] (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SLP2, meses (IC del 95 %)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [IC del 95 %][c]; valor p[d]			
Rd frente a MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd frente a Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 frente a MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Supervivencia global (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC del 95 %)[b]	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [IC del 95 %][c]; valor p[d]			
Rd frente a MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd frente a Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 frente a MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimiento (meses)			
Mediana[f] (mín., máx.): todos los pacientes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Respuesta del mieloma[g] n (%)			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta global: RC, RPMB o RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duración de la respuesta (meses)[h]			
Mediana[a] (IC del 95 %)[b]	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = Tratamiento contra el mieloma (por sus siglas en inglés, antimyeloma theraphy); IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; d = dexametasona a dosis bajas; HR = razón de riesgo [por sus siglas en inglés, Hazard Ratio]; IMWG = Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma (por sus siglas en inglés, International Myeloma Working Group); IRAC = Comité independiente de adjudicación de la respuesta (por sus siglas en inglés, Independent Response Adjudication Committee); M = melfalán; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; P = prednisona; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administradas durante ≤18 ciclos; EE = error estándar; T = talidomida; RPMB = respuesta parcial muy buena.

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

[b] El IC del 95 % sobre la mediana.

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

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

[e] Variable de evaluación exploratoria (SLP2).

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

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

[h] Fecha de corte de los datos = 24 de mayo de 2013

- <u>Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de terapia de mantenimiento en monoterapia en pacientes no candidatos para trasplante</u>

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 3 grupos (MM-015) en pacientes de 65 años o mayores con una creatinina sérica <2,5 mg/dl. El estudio comparó lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPR) con o sin mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad frente a la administración de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad (≤75 años frente a >75 años) y el estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS).

Este estudio investigó el uso del tratamiento combinado de MPR (0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; y 10 mg/día de lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos

repetidos de 28 días) como tratamiento de inducción, hasta 9 ciclos. Los pacientes que finalizaron 9 ciclos o que no pudieron finalizar 9 ciclos por motivos de intolerancia pasaron a la terapia de mantenimiento comenzando con 10 mg de lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

La variable primaria de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 459 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 152 pacientes aleatorizados a MPR+R, 153 pacientes aleatorizados a MPR+p y 154 pacientes aleatorizados a MPp+p. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos; cabe destacar que aproximadamente el 50 % de los pacientes incluidos en cada grupo presentaban las siguientes características: estadio III del ISS, y aclaramiento de la creatinina <60 ml/min. La mediana de edad fue de 71 años en los grupos de MPR+R y MPR+p y de 72 años en el grupo de MPp+p.

En un análisis de la SLP, SLP2 y SG con una fecha de corte de abril de 2013 en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 62,4 meses, los resultados del estudio se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Resumen de los datos globales de eficacia

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp+p (N = 154)**
SLP evaluada por el investigador (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R frente a MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p frente a MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
SLP2 (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SLP2, meses (IC del 95 %)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R frente a MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p frente a MPp+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Supervivencia global (meses)			
Mediana[a] de tiempo de SG, meses (IC del 95 %)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R frente a MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p frente a MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimiento (meses)			
Mediana (mín., máx.): todos los pacientes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Respuesta al mieloma evaluada por el investigador n (%)			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RP	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Enfermedad estable (EE)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respuesta no estimable (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Duración de la respuesta evaluada por el investigador (RC+RP) (meses)			
Mediana[a] (IC del 95 %)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; HR = razón de riesgo [hazard ratio]; M = melfalán; NE = no estimable; SG = supervivencia global; p = placebo; P = prednisona;
EP = enfermedad progresiva; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; EE = enfermedad estable; RPMB = respuesta parcial muy buena.
[a] La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.
[c] La SLP2 (variable de evaluación exploratoria) se definió para todos los pacientes (intención de tratar, ITT por sus siglas en inglés, Intention To Treat) como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento contra el mieloma de 3ª línea o la muerte de todos los pacientes aleatorizados.

Estudios de soporte sobre mieloma múltiple de nuevo diagnóstico
Se realizó un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado y multicéntrico (ECOG E4A03) en 445 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico; 222 pacientes fueron aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis

bajas de dexametasona y 223 fueron aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona recibieron 25 mg de lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más 40 mg de dexametasona al día los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 cada 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg de lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona al día los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días. En el grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1 %) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3 %) del grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona.

En un análisis *post hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona (6,8 %, 15/220) en comparación con el grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona (19,3 %, 43/223), en la población de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo
Dos ensayos fase 3 (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6 % de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6 % de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

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

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

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

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

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la Tabla 11 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95 %: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con len/dex (n = 353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95 %: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dex (n = 351). La mediana de SLP fue de 48,1 semanas (IC 95 %: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con len/dex, en comparación con 20,0 semanas (IC 95 %: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dex. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para len/dex y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dex. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con len/dex permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dex. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95 %: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con len/dex, en comparación con 136,4 semanas (IC 95 %: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dex. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dex recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con len/dex en relación con el grupo tratado con placebo/dex (HR = 0,833; IC 95 % = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 11. Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas límites 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

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

[a] Prueba de rangos logarítmicos (*log rank*) bilateral que compara las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento.
[b] Prueba de chi cuadrado bilateral con corrección de la continuidad.

Síndromes mielodisplásicos

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

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

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

menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas de tratamiento, se les permitió cambiar de placebo a 5 mg de lenalidomida o continuar el tratamiento con lenalidomida a una dosis mayor (de 5 mg a 10 mg).

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

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

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

[†] Sujetos tratados con 10 mg de lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días.
[††] Sujetos tratados con 5 mg de lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días.
[*] La mayoría de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a doble ciego debido a la falta de eficacia después de 16 semanas de tratamiento antes de entrar en la fase abierta.
[#]Asociada a un aumento en Hgb de ≥1 g/dl.
[∞] No alcanzada (es decir, no se alcanzó la mediana).

En MDS-004, una proporción significativamente mayor de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron la variable primaria 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 superar los 2 años para los sujetos tratados con lenalidomida. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl.

Otras variables de evaluación del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0 % y 24,0 % de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a LMA. Los resultados de la respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos de la variable primaria 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 incluidos en MDS-003 (72,9 %) y MDS-004 (52,7 %) había recibido previamente estimulantes eritropoyéticos.

Linfoma de células del manto

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

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

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

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

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

El Comité Independiente de Revisión evaluó los resultados de eficacia para la población por intención de tratar (ITT) y se presentan en la Tabla 13 a continuación.

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

	Grupo de lenalidomida N = 170	**Grupo de control** N = 84
SLP		
SLP, mediana[a] [IC del 95 %][b] (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
HR secuencial [IC del 95 %][e]	0,61 [0,44; 0,84]	
Prueba de rangos logarítmicos secuencial, valor p[e]	0,004	
Respuesta[a], n (%)		
Respuesta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Enfermedad estable (EE)[b]	50 (29,4)	44 (52,4)
Enfermedad progresiva (EP)	34 (20,0)	26 (31,0)
No realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
TRG (RC, RCn, RP), n (%) [IC del 95 %][c]	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02; 19,37]
Valor p[e]	<0,001	
TRC (RC, RCn), n (%) [IC del 95 %][c]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valor p[e]	0,043	
Duración de la respuesta, mediana[a] [IC del 95 %] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Supervivencia global		
HR [IC del 95 %][c]	0,89 [0,62; 1,28]	
Prueba de rangos logarítmicos, valor p	0,520	

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

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

[b] El rango se calculó como los IC del 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia.
[c] La media y la mediana son las estadísticas de una única variable sin ajustar por la censura.
[d] Las variables de estratificación incluyeron el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis (<3 años y ≥3 años), tiempo desde el último tratamiento sistémico previo para el linfoma hasta la primera dosis (<6 meses y ≥6 meses), TCM previo (sí o no) y MIPI basal (riesgo bajo, intermedio y alto).
[e] La prueba secuencial se basó en una media ponderada de la estadística de una prueba de rangos logarítmicos utilizando la prueba de rangos logarítmicos no estratificada para el aumento del tamaño de la muestra y la prueba de rangos logarítmicos no estratificada del análisis principal. Las ponderaciones se basan en los efectos observados en el momento en que se celebró la tercera reunión del CMD y se basaron en la diferencia entre los efectos observados y los efectos esperados en el momento del análisis principal. Se presentan el HR secuencial y el IC del 95 % correspondiente.

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

Linfoma folicular
AUGMENT - CC-5013-NHL-007
Se evaluó la eficacia y la seguridad de lenalidomida en combinación con rituximab en comparación con rituximab y con placebo en pacientes con iNHL en recaída/refractario incluido el LF en un estudio de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Un total de 358 pacientes, de al menos 18 años y con LZM o LF de Grado 1, 2 o 3a histológicamente confirmado (CD20+ mediante citometría de flujo o histoquímica) de acuerdo con la evaluación del investigador o patólogo local, fueron aleatorizados en una proporción 1:1. Los pacientes habían recibido al menos un tratamiento previo con quimioterapia, inmunoterapia o quimioinmunoterapia sistémica.

Se administró lenalidomida por vía oral a una dosis de 20 mg una vez al día, durante los primeros 21 días del ciclo, en ciclos repetidos de 28 días, durante 12 ciclos o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m^2 cada semana del ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días durante los ciclos 2 hasta el 5. Todas las dosis de rituximab se calcularon en base a la superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) del paciente, utilizando su peso actual.

Las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes eran similares en los 2 grupos de tratamiento.

El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia de lenalidomida en combinación con rituximab frente a rituximab y placebo en pacientes con LF de Grado 1, 2 o 3a o LZM en recaída/refractario. La determinación de la eficacia se basó en la SLP como variable primaria, de acuerdo con la evaluación del CIR según los criterios de 2007 del Grupo Internacional de Trabajo (GIT), pero sin tomografía por emisión de positrones (TEP).

Los objetivos secundarios del estudio fueron comparar la seguridad de lenalidomida en combinación con rituximab frente a rituximab y placebo. Otros objetivos secundarios fueron comparar la eficacia de rituximab y lenalidomida en comparación con rituximab y placebo utilizando los siguientes parámetros de eficacia: Tasa de respuesta global (TRG), tasa de RC y duración de la respuesta (DR) según los criterios de 2007 del GIT sin TEP y SG.

Los resultados en la población total, incluidos los pacientes con LF y LZM, mostraron que, con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, el estudio alcanzó la variable primaria de SLP con un *hazard ratio* (HR) (intervalo de confianza [IC] del 95 %) del 0,45 (0,33; 0.61), valor de p <0,0001. Los resultados de eficacia en la población con linfoma folicular se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14: Resumen de los datos de eficacia en la población con linfoma folicular - Estudio CC-5013-NHL-007

	LF (N=295)	
	Lenalidomida y rituximab (N=147)	Placebo y rituximab (N=148)
Supervivencia libre de progresión (SLP) (Reglas de censura de la EMA)		
Mediana de SLP[a] (IC del 95 %) (meses)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [IC del 95 %]	0,40 (0,29, 0,55)[b]	
Valor de p	< 0,0001[c]	
Tasa de respuesta objetiva[d] (RC + RP), n (%)		
(CIR, CRGIT 2007)	118 (80,3)	82 (55,4)
IC del 95 %[f]	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Respuesta completa[d] n (%)		
(CIR, CRGIT 2007)	51 (34,7)	29 (19,6)
IC del 95 %[f]	(27,0; 43,0)	(13,5; 26,9)
Duración de la respuesta[d] (mediana) (meses)	36,6	15,5
IC del 95 %[a]	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)
Supervivencia global[d,e] (SG)		
Tasa de SG a los 5 años, n (%)	126 (85,9)	114 (77,0)
IC del 95 %	(78,6; 90,9)	(68,9; 83,3)
HR [IC del 95 %]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Seguimiento		
Mediana de duración del seguimiento (mín., máx.) (meses)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Cálculo de mediana basado en el análisis de Kaplan-Meier.
[b] Hazard ratio y su intervalo de confianza basados en el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.
[c] Valor de p de la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank*).
[d] Las variables sedundarias y exploratorias no están controladas por α.
[e] Con una mediana de seguimiento de 66,14 meses, hubo 19 muertes en el grupo R^2 y 38 muertes en el grupo de control.
[f] Intervalo de confianza exacto para la distribución binomial.

Linfoma folicular en pacientes refractarios al tratamiento con rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

En el período de tratamiento inicial, con 12 ciclos de lenalidomida y rituximab, se incluyeron un total de 232 pacientes de, al menos, 18 años y con LF histológicamente confirmado (de Grado 1, 2 o 3a o LZM), de acuerdo con la evaluación del investigador o el patólogo local. Los pacientes que alcanzaron RC/RCn, RP o EE al final del período de tratamiento de inducción fueron aleatorizados para entrar en el período de tratamiento de mantenimiento. Todos los pacientes participantes tenían que haber recibido, al menos, un tratamiento sistémico contra el linfoma previo. Al contrario que en el estudio NHL-007, el estudio NHL-008 incluyó pacientes refractarios al tratamiento con rituximab (sin respuesta o en recaída en el plazo de 6 meses de tratamiento con rituximab o que eran refractarios tanto a rituximab como a quimioterapia).

Durante el período de tratamiento de inducción, se administró lenalidomida a una dosis de 20 mg en los días 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 12 ciclos o hasta la aparición de toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o progresión de la enfermedad. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m^2 cada semana del ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo alterno de 28 días (ciclos 3, 5, 7, 9 y 11) hasta un máximo de 12 ciclos de terapia. Todas las dosis de rituximab se calcularon en base a la superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) y peso actual del paciente.

Los datos presentados se basan en un análisis intermedio del grupo de tratamiento durante el periodo de inducción. La determinación de la eficacia se basa en la TRG utilizando la mejor respuesta como variable primaria y según una modificación de los Criterios de Respuesta de 1999 del Grupo Internacional de Trabajo

(IWGRC por sus siglas en inglés). El objetivo secundario fue evaluar otros parámetros de eficacia, tales como la DR.

Tabla 15. Resumen de los datos globales de eficacia (período de tratamiento de inducción) - Estudio CC-5013-NHL-008

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

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; LF = linfoma folicular.
[a] La población de análisis primario en este estudio es la población evaluable en eficacia de inducción (IEE, por sus siglas en inglés).
[b] La duración de la respuesta se define como el tiempo (meses) desde la respuesta inicial (al menos RP) hasta la progresión documentada de la enfermedad o la muerte, lo que ocurra primero.
[c] Datos estadísticos obtenidos por el método de Kaplan-Meier. IC del 95 % basado en la fórmula de Greenwood.
Notas: El análisis solo se realiza en sujetos que han alcanzado al menos RP tras el día de la primera dosis del tratamiento de inducción y antes de cualquier tratamiento del periodo de mantenimiento o tratamiento posterior contra el linfoma en el periodo de inducción. El porcentaje se basa en el número total de respondedores.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concedido una exención específica al producto Revlimid aplicable a todos los grupos de la población pediátrica con neoplasias de células B maduras (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 ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida es aproximadamente el 56 % y 44 %, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la $C_{máx}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos de registro principales 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.

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

Distribución
La unión *in vitro* de (^{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 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 inhibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada
No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

Insuficiencia renal
Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la

fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Se observaron, de forma dosis-dependiente,

casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón con dosis de 10 y 20 mg/kg/día 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
Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín índigo (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Revlimid 15 mg cápsulas duras
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín índigo (E132)

Tinta de impresión
Goma laca (Shellac)
Propilenglicol (E1520)
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 que contienen 7 cápsulas duras.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/25 mg cápsulas duras
Tamaño de envase de 7 o de 21 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula.
Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula (ver sección 4.4).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/006
EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/009
EU/1/07/391/013

Revlimid 25 mg cápsulas duras
EU/1/07/391/004
EU/1/07/391/014

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

Fecha de la primera autorización: 14/junio/2007
Fecha de la última renovación: 16/febrero/2017

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

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

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

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

1. El TAC acordará los detalles de un programa de acceso controlado con las autoridades nacionales competentes y debe implementar dicho programa a nivel nacional a fin de garantizar que:
   - Antes del lanzamiento, todos los médicos que tengan la intención de prescribir Revlimid y todos los farmacéuticos que puedan dispensar Revlimid reciban una “carta de seguridad a los profesionales sanitarios” *(Direct Healthcare Professional Communication),* como se describe más adelante.
   - Antes de la prescripción (si procede, y de acuerdo con las autoridades nacionales competentes, dispensación), todos los profesionales sanitarios que tengan la intención de prescribir (y dispensar) Revlimid reciban el material informativo para el profesional sanitario que contenga los siguientes elementos:
     - El folleto informativo para el profesional sanitario
     - Los folletos informativos para los pacientes
     - La tarjeta de información para el paciente

- Los formularios de conocimiento del riesgo
- La información acerca de dónde encontrar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto más reciente

2. El TAC implementará un programa de prevención de embarazo (PPE) en cada Estado Miembro. Los detalles del PPE se deben acordar con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro y se deben poner en marcha antes del lanzamiento del medicamento.
3. El TAC debe acordar el texto final de la "carta de seguridad a los profesionales sanitarios" y el contenido del material informativo para el profesional sanitario con las autoridades nacionales competentes en cada Estado Miembro antes del lanzamiento del medicamento y asegurarse de que contengan los elementos clave que se describen más adelante.
4. El TAC debe acordar la implementación del programa de acceso controlado en cada Estado Miembro.

Elementos clave a incluir

Carta de seguridad a los profesionales sanitarios (antes del lanzamiento)

La "carta de seguridad a los profesionales sanitarios" constará de dos partes:

- Un texto central 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 medicamento
  - Los procedimientos para garantizar que se han tomado todas las medidas adecuadas antes de la dispensación de Revlimid

Material informativo para el profesional sanitario

El material informativo para el profesional sanitario constará de los siguientes elementos:

Folleto informativo para el profesional sanitario

- Breve resumen de antecedentes de lenalidomida
- Duración máxima del tratamiento prescrito
  - 4 semanas para mujeres con capacidad de gestación
  - 12 semanas para hombres y mujeres sin capacidad de gestación
- La necesidad de evitar la exposición fetal debido a la teratogenicidad de lenalidomida en animales y al efecto teratógeno previsto de lenalidomida en humanos
- Indicaciones sobre la manipulación del blíster o la cápsula de Revlimid para los profesionales sanitarios y cuidadores
- Obligaciones de los profesionales sanitarios que tienen intención de prescribir o dispensar Revlimid
  - La necesidad de proporcionar consejo y asesoramiento exhaustivos 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 el folleto informativo adecuado para el paciente, una tarjeta de información para el paciente y/o una herramienta equivalente
- Consejos sobre la seguridad relevantes para todos los pacientes
  - Descripción del riesgo de segundas neoplasias malignas primarias
  - Acuerdos locales específicos del país para la dispensación de una receta de lenalidomida
  - Las cápsulas no utilizadas se deben devolver al farmacéutico al final del tratamiento
  - El paciente no debe donar sangre durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Revlimid
- 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 prescriptor 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 efectiva (incluso si la mujer tiene amenorrea) y definición de anticoncepción efectiva

- Si necesita cambiar o interrumpir su método anticonceptivo, debe informar:
  - al médico que le prescribió su método anticonceptivo de que está tomando lenalidomida
  - al médico que le prescribió lenalidomida de que ha interrumpido o cambiado su método anticonceptivo
- 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 una posible sospecha de embarazo
- Necesidad de informar inmediatamente al médico a cargo del tratamiento ante la sospecha de embarazo

- Consejos sobre la seguridad para los hombres
  - La necesidad de evitar la exposición fetal
  - La necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación y no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
    - Durante el tratamiento con Revlimid
    - Durante al menos 7 días después de la dosis final
  - No debe donar semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Revlimid
  - 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 en pacientes mujeres
  - 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 inmediatamente cualquier sospecha de embarazo
- Información de contacto local para notificar las reacciones adversas

Folletos informativos para los pacientes

Los folletos informativos para los pacientes deben ser de 3 tipos:
- Folleto para mujeres con capacidad de gestación y sus parejas
- Folleto para mujeres sin capacidad de gestación
- Folleto para los pacientes varones

Todos los folletos informativos para los pacientes deben contener los siguientes puntos:
- Lenalidomida es teratogénica en los animales y se espera que sea teratogénica en los seres humanos
- Descripción de la tarjeta de información para el paciente, y la necesidad de su uso
- Indicaciones sobre la manipulación de Revlimid para los pacientes, cuidadores y familiares
- 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 durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Revlimid
- El paciente debe informar a su médico acerca de cualquier reacción adversa
- Las cápsulas no utilizadas se deben devolver al farmacéutico al final del tratamiento

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

Folleto para las mujeres con capacidad de gestación
- La necesidad de evitar la exposición fetal
- Descripción del PPE

- La necesidad de usar métodos anticonceptivos efectivos y definición de métodos anticonceptivos efectivos
- Si necesita cambiar o interrumpir su método anticonceptivo, debe informar:
  - al médico que le prescribió su método anticonceptivo de que está tomando lenalidomida
  - al médico que le prescribió lenalidomida de que ha interrumpido o cambiado su método anticonceptivo
- Calendario de las pruebas de embarazo
  - Antes de comenzar el tratamiento
  - Durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos), al menos 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 está embarazada o es una mujer con capacidad de gestación que no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía)
  - Durante el tratamiento con Revlimid (períodos de interrupción de la dosis incluidos)
  - Durante al menos 7 días después de la última dosis
- Si su pareja se queda embarazada, el paciente debe informar inmediatamente a su médico a cargo del tratamiento
- No debe donar semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Revlimid

Tarjeta de información para el paciente o herramienta equivalente

La tarjeta de información para el 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
- Una casilla para marcar (o similar) que el médico marca para confirmar que la paciente está usando una anticoncepción efectiva (si se trata de una mujer con capacidad de gestación)
- Las fechas y los resultados de las pruebas de embarazo

Formularios de conocimiento del riesgo

Debe haber 3 tipos de formularios de conocimiento del riesgo:
- Mujeres con capacidad de gestación
- Mujeres sin capacidad de gestación
- Paciente varón

Todos los formularios de conocimiento del riesgo deben contener los siguientes elementos:
- advertencia sobre teratogenicidad
- que los pacientes reciben el asesoramiento adecuado antes del inicio del tratamiento
- afirmación del conocimiento del paciente con respecto al riesgo de pomalidomida y las medidas del PPE
- fecha de asesoramiento
- datos del paciente, firma y fecha
- nombre del médico prescriptor, firma y fecha
- objetivo de este documento; es decir, como se indica en el PPE: “El objetivo del formulario de conocimiento del riesgo es proteger a los pacientes y a los posibles fetos, asegurándose de que los pacientes estén perfectamente informados y entiendan el riesgo de teratogenia y otras reacciones adversas asociadas al uso de lenalidomida. No es un contrato y no exime a nadie de sus responasbilidades con respecto al uso seguro del producto y la prevención de la exposición fetal”.

Los formularios de conocimiento del riesgo para mujeres con capacidad de gestación deben contener, además:

- Confirmación de que el médico ha discutido lo siguiente:
  - la necesidad de evitar la exposición fetal
  - que si se queda embarazada o lo tiene previsto, no debe tomar lenalidomida
  - que comprende la necesidad de evitar el uso de lenalidomida durante el embarazo y de adoptar medidas anticonceptivas efectivas sin interrupción, al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante toda la duración del mismo y al menos 4 semanas después de finalizarlo
  - de que si necesita cambiar o dejar de usar su método anticonceptivo debe informar:
    - al médico que le prescribió el anticonceptivo de que está tomando Revlimid
    - al médico que le prescribió Revlimid de que ha dejado o cambiado su método anticonceptivo
  - sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo, es decir, antes del tratamiento, al menos cada 4 semanas durante el tratamiento y después del mismo
  - sobre la necesidad de interrumpir Revlimid inmediatamente ante la sospecha de embarazo
  - sobre la necesidad de ponerse en contacto con su médico inmediatamente ante la sospecha de embarazo
  - de que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
  - de que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con Revlimid
  - de que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

Los formularios de conocimiento del riesgo para mujeres sin capacidad de gestación también deben incluir:

- Confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
  - que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
  - que no debe donar sangre durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días después de interrumpir Imnovid
  - que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

Los formularios de conocimiento del riesgo para los pacientes varones deben contener, además:

- Confirmación de que el médico ha hablado de lo siguiente:
  - la necesidad de evitar la exposición fetal
  - de que lenalidomida se encuentra en el semen y sobre la necesidad de utilizar preservativos si la pareja sexual está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está utilizando un anticonceptivo efectivo (incluso si el varón se ha sometido a una vasectomía)
  - de que si su pareja se queda embarazada, debe informar inmediatamente a su médico a cargo del tratamiento y utilizar siempre un preservativo
  - de que no debe compartir el medicamento con ninguna otra persona
  - de que no debe donar sangre o semen durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de al menos 7 días tras la interrupción del tratamiento con Revlimid
  - de que debe devolver las cápsulas al farmacéutico al final del tratamiento

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	**Fecha límite**
Un estudio posautorización de seguridad no intervencionista de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato para trasplante tratados con lenalidomida para recopilar datos de seguridad sobre el uso de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.	Actualizaciones de seguridad con IPSs. Informe final de los resultados del estudio: primer trimestre de 2027

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 2,5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/007 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/005 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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 5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/008 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/001 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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 7,5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 7,5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/012 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/006 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/010 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/002 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/011 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/003 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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 20 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de lenalidomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/013 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/009 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 20 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 cápsulas duras
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

ADVERTENCIA: Riesgo de graves defectos congénitos. No utilizar durante el embarazo o la lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención de Embarazo de Revlimid.

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

Devolver el medicamento sin usar al farmacéutico.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/391/014 7 cápsulas duras
EU/1/07/391/004 21 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Revlimid 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas duras
lenalidomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras
Revlimid 5 mg cápsulas duras
Revlimid 7,5 mg cápsulas duras
Revlimid 10 mg cápsulas duras
Revlimid 15 mg cápsulas duras
Revlimid 20 mg cápsulas duras
Revlimid 25 mg cápsulas duras

lenalidomida

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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. Ver sección 4.

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 en adultos para:
- Mieloma múltiple
- Síndromes mielodisplásicos (SMD)
- Linfoma de células del manto (LCM)
- Linfoma folicular

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, pasando a estar fuera de control. Esto puede dañar los huesos 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”.

Mieloma de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea
Revlimid se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea
Revlimid se toma con otros medicamentos, entre ellos:
- un medicamento de quimioterapia llamado "bortezomib"
- un antiinflamatorio llamado "dexametasona"
- un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán" y
- un inmunosupresor llamado "prednisona".

Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando Revlimid solo.

Si tiene 75 años o más o tiene problemas de riñón de moderados a graves, su médico le controlará cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

Mieloma múltiple: en pacientes tratados anteriormente
Revlimid se toma junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".

Revlimid puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple. También ha demostrado retrasar la reaparición del mieloma múltiple tras el tratamiento.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)
Los SMD son un grupo de muchas enfermedades diferentes de la sangre y de la médula ósea. Las células de la sangre se vuelven anormales y no funcionan correctamente. Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas entre los que están un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), la necesidad de transfusión de sangre y el riesgo de infección.

Revlimid se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de SMD, cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:
- necesita transfusiones de sangre periódicamente para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos ("anemia dependiente de transfusiones")
- tiene una anomalía de las células de la médula ósea llamada "anomalía citogenética de deleción 5q aislada". Esto significa que su cuerpo no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas
- otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

Revlimid puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que produce el organismo al reducir el número de células anormales:
- esto puede reducir el número de transfusiones de sangre necesarias. Es posible que no se necesiten transfusiones.

Linfoma de células del manto (LCM)
El LCM es un cáncer de una parte del sistema inmunológico (el tejido linfático). Afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados "linfocitos B" o células B. El LCM es una enfermedad en la que las células B crecen sin control y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre.

Revlimid se utiliza en monoterapia para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento anteriormente con otros medicamentos.

Linfoma folicular (LF)
El LF es un cáncer de crecimiento lento que afecta a los linfocitos B. Estos son un tipo de glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir las infecciones. Cuando una persona sufre LF puede almacenar demasiados de estos linfocitos B en la sangre, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo.

Revlimid se utiliza con otro medicamento llamado "rituximab" para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular.

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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Revlimid

Debe leer el prospecto de todos los medicamentos que vaya a tomar en combinación con Revlimid antes de empezar el tratamiento con Revlimid.

No tome Revlimid:
- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **ya que se espera que Revlimid sea perjudicial para el feto** (ver sección 2, "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres").
- si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver sección 2, "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres"). 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 alguno 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, no tome Revlimid. En caso de duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Revlimid si:
- ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias
- tiene algún signo de infección, como tos o fiebre
- tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zóster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Revlimid puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus. Esto da lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B
- tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Revlimid
- 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
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida (otro medicamento que se utiliza para tratar el mieloma múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios
- ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción generalizada, enrojecimiento de la piel, temperatura corporal alta, síntomas de tipo gripal, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados (son signos de una reacción cutánea grave llamada reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS por sus siglas en inglés o síndrome de hipersensibilidad al fármaco) (ver también sección 4 "Posibles efectos adversos").

Si alguna de las alteraciones anteriores es aplicable a usted, informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar el tratamiento.

En cualquier momento, durante o después del tratamiento, informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta:
- visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente,

disminución de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tiene alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con Revlimid, informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.
- falta de aire, cansancio, mareo, dolor en el pecho, latido cardíaco más rápido o hinchazón en las piernas o los tobillos. Estos pueden ser síntomas de una afección grave conocida como hipertensión pulmonar (ver sección 4).

Análisis y pruebas
Antes de iniciar el tratamiento con Revlimid y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad. Esto se debe a 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 le solicitará que le hagan un análisis de sangre:
- antes del tratamiento
- cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento
- posteriormente, por lo menos cada mes.

Puede que se le evalúe para detectar signos de problemas cardiopulmonares antes y durante el tratamiento con lenalidomida.

Para pacientes con SMD que tomen Revlimid
Si tiene un SMD, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se desconoce cómo afecta Revlimid a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico, por tanto, le podrá hacer analíticas para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de que desarrolle LMA durante el tratamiento con Revlimid.

Para pacientes con LCM que tomen Revlimid
Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:
- antes del tratamiento
- cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento
- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 (ver sección 3 “Ciclo de tratamiento” para obtener más información)
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo y
- al menos, una vez al mes.

Para pacientes con LF que tomen Revlimid
Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:
- antes del tratamiento
- cada semana durante las primeras 3 semanas (1 ciclo) de tratamiento
- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4 (ver sección 3 “Ciclo de tratamiento” para obtener más información)
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo y
- al menos, cada mes.

Su médico puede comprobar si tiene 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”).

Su médico puede examinarle para comprobar si se han producido cambios en su piel, tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.

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. Si es un paciente de nuevo diagnóstico, su médico puede evaluar también su tratamiento en función de su edad y de otras afecciones que ya tenga.

Donación de sangre
No debe donar sangre durante el tratamiento ni durante al menos 7 días después del final del tratamiento.

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

Personas de edad avanzada y personas con problemas renales
Si tiene 75 años o más o tiene problemas renales de moderados a graves, su médico le examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento.

Otros medicamentos y Revlimid
Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. 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, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres

Embarazo
Mujeres que toman Revlimid
- No debe tomar Revlimid si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No se debe quedar embarazada mientras toma Revlimid. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver “Anticoncepción”).
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Revlimid, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Hombres que toman 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.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver “Anticoncepción”).

Lactancia
No debe dar el pecho mientras tome Revlimid, ya que se desconoce si Revlimid pasa a la leche materna.

Anticoncepción
Para las mujeres que toman Revlimid
Antes de comenzar el tratamiento, pregunte a su médico si tiene la capacidad de 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, al menos cada 4 semanas durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas después de finalizar 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
- debe usar métodos anticonceptivos efectivos desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Para los hombres que toman Revlimid
Revlimid pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo eficaz, usted debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta al menos 7 días después de finalizar el tratamiento, incluso si se ha sometido a una vasectomía. No debe donar semen o esperma durante el tratamiento ni durante, al menos, 7 días después del final del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar Revlimid.

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

3. Cómo tomar Revlimid

Revlimid se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple, SMD, LCM o LF.
- Cuando Revlimid se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes se toma con otros medicamentos (ver sección 1 “Para qué se utiliza Revlimid”).
- Cuando Revlimid se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM se toma solo.
- Cuando Revlimid se utiliza para el tratamiento del linfoma folicular se toma con otro medicamento llamado “rituximab”.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Revlimid indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Si está tomando Revlimid junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Ciclo de tratamiento
Revlimid se toma ciertos días durante el periodo de 3 semanas (21 días).
- Un “ciclo de tratamiento” consta de 21 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
- Después de terminar cada ciclo de 21 días, debe comenzar un nuevo “ciclo” durante los siguientes 21 días.

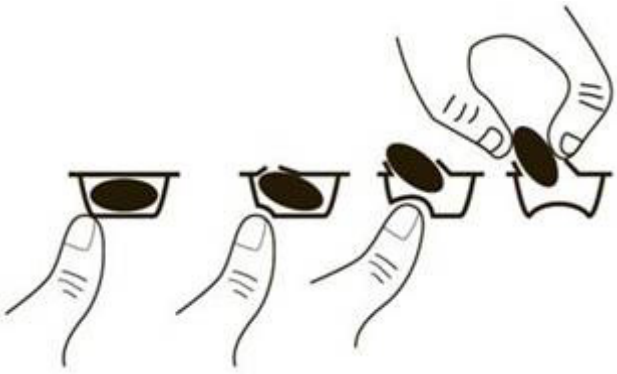
O
Revlimid se toma ciertos días durante el periodo de 4 semanas (28 días).
- Un “ciclo de tratamiento” consta de 28 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
- Después de terminar cada ciclo de 28 días, debe comenzar un nuevo “ciclo” durante los siguientes 28 días.

Cuánto Revlimid tomar
Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:
- qué cantidad de Revlimid debe tomar
- qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con Revlimid, en su caso
- qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Cómo y cuándo tomar Revlimid
- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.

- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. En el caso de que el polvo de una cápsula rota de Revlimid entre en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.
- Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.
- Debe tomar Revlimid aproximadamente a la misma hora en los días programados.

Toma de este medicamento
Para sacar la cápsula del blíster:
- Presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina.
- No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.



Duración del tratamiento con Revlimid
Revlimid se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 21 o 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.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con Revlimid y acuda a un médico inmediatamente, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia:
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de tipos graves de reacciones alérgicas llamadas angioedema y reacción anafiláctica.

- Reacción alérgica grave que puede comenzar como una erupción 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).
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco). Ver también sección 2.

Consulte inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:
- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis)
- Hemorragia (sangrado) o hematoma (moratón) no debidos a una lesión
- Dolor en el pecho (torácico) o en las piernas
- Dificultad respiratoria
- Dolor óseo, dolor muscular, confusión o cansancio que pueden deberse a niveles altos de calcio en la sangre.

Revlimid puede reducir el número de glóbulos blancos que combaten las infecciones y también de las células de la sangre que ayudan a coagular la sangre (plaquetas), lo que puede provocar trastornos hemorrágicos como sangrados de nariz y moratones.
Revlimid también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

Otros efectos adversos
Es importante señalar que un número reducido de pacientes 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** (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
- Erupción cutánea, picor
- Calambres musculares, debilidad muscular, dolor muscular, molestias musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades
- Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de los brazos y las piernas
- Debilidad, cansancio
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos, tos y escalofríos
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor
- Disminución del apetito, cambios en el sabor de las cosas
- Aumento del dolor, tamaño del tumor o enrojecimiento alrededor del tumor
- Pérdida de peso
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de estómago, acidez de estómago
- Niveles bajos de potasio o calcio y/o sodio en la sangre
- Funcionamiento de la tiroides menor del que debería ser
- 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)
- Infecciones de todo tipo, incluidas la infección de los senos paranasales que rodean la nariz (sinusitis), infección del pulmón y de las vías respiratorias altas
- Dificultad respiratoria
- Visión borrosa
- Opacidad del ojo (cataratas)
- Problemas renales que incluyen riñones que no funcionan correctamente o que no son capaces de mantener un funcionamiento normal
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Valores altos en los resultados de las pruebas hepáticas

- Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis)
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes)
- Disminución de los valores de azúcar en sangre
- Dolor de cabeza
- Sangrado nasal
- Piel seca
- Depresión, cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir
- Tos
- Bajada de la tensión arterial
- Una sensación vaga de malestar en el cuerpo, sentirse mal
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca
- Deshidratación

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular
- Aumento de la cantidad de una sustancia que se libera tras la destrucción normal o anormal de los glóbulos rojos
- Aumento de un tipo de proteína que indica inflamación en el organismo
- Oscurecimiento del color de la piel; cambio de color de la piel como resultado de un sangrado interno, normalmente causado por hematomas; inflamación de la piel causada por la acumulación de sangre; hematoma
- Aumento del ácido úrico en la sangre
- Erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel, urticaria
- Aumento de la sudoración, sudoración nocturna
- Dificultad al tragar, dolor de garganta, dificultad para mantener la calidad de la voz o cambios en la voz
- Goteo nasal
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual o incapacidad de controlar la micción
- Sangre en la orina
- Dificultad respiratoria especialmente al tumbarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca)
- Dificultad para tener una erección
- Ictus, desmayo, vértigo (trastorno del oído interno que provoca la sensación de que todo da vueltas), pérdida temporal del conocimiento
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de aire, náuseas o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio)
- Debilidad muscular, falta de energía
- Dolor cervical, dolor en el pecho
- Escalofríos
- Hinchazón de las articulaciones
- Flujo biliar del hígado más lento o bloqueado
- Niveles bajos de fosfato o magnesio en la sangre
- Dificultad para hablar
- Daño hepático
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Sordera, pitidos en los oídos (tinnitus)
- Dolor en nervios, sensación anormal y desagradable, especialmente al tocar
- Exceso de hierro en el organismo
- Sed
- Confusión

- Dolor dental
- Caída que puede causar lesiones

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar 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)
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (insuficiencia hepática)
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis)
- Daño en las células de los riñones (llamado necrosis tubular renal)
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar
- 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.
- Aumento de la presión arterial dentro de los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones (hipertensión pulmonar).

Efectos adversos **de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago 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.
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Revlimid con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la “culebrilla”, una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos (tales como riñón, corazón).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 y la caja después de “CAD”/“EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- 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. Devuelva a su farmacéutico el medicamento sin usar. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revlimid

Revlimid 2,5 mg cápsulas duras:
- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
  - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra (ver sección 2), 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 (E1520), hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

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 (ver sección 2), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
  - Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).
  - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol (E1520), hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Revlimid 7,5 mg cápsulas duras:
- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 7,5 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
  - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra (ver sección 2), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
  - Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).
  - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol (E1520), 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 (ver sección 2), 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 (E1520), 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 (ver sección 2), 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 (E1520), hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Revlimid 20 mg cápsulas duras:
- El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 20 mg de lenalidomida.
- Los demás componentes son:
  - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra (ver sección 2), 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 (E1520), 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 (ver sección 2), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
  - Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).
  - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol (E1520), hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Revlimid 2,5 mg son azules verdosas/blancas, con la inscripción “REV 2.5 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 5 mg son blancas, con la inscripción “REV 5 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 7,5 mg son amarillas claras/blancas, con la inscripción “REV 7.5 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 10 mg son azules verdosas/amarillo pálido, con la inscripción “REV 10 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 15 mg son azules claras/blancas, con la inscripción “REV 15 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 20 mg son azules verdosas/azules claras, con la inscripción “REV 20 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de Revlimid 25 mg son blancas, con la inscripción “REV 25 mg”.
Las cápsulas se presentan en envases. Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Titular de la autorización de comercialización
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Responsable de la fabricación
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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.