

**Nuvyor®****Lenalidomida 5 mg**

Cápsula

**Nuvyor®****Lenalidomida 10 mg**

Cápsula

**Nuvyor®****Lenalidomida 15 mg**

Cápsula

**Nuvyor®****Lenalidomida 25 mg**

Cápsula

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nuvyor® 5 mg Cápsula

Lenalidomida 5 mg

Nuvyor® 10 mg Cápsula

Lenalidomida 10 mg

Nuvyor® 15 mg Cápsula

Lenalidomida 15 mg

Nuvyor® 25 mg Cápsula

Lenalidomida 25 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Nuvyor® 5 mg Cápsula

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida..... 5 mg

Excipientes..... c.s.

Nuvyor® 10 mg Cápsula

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida..... 10 mg

Excipientes..... c.s.

Nuvyor® 15 mg Cápsula

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida..... 15 mg

Excipientes..... c.s.

Nuvyor® 25 mg Cápsula

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida..... 25 mg

Excipientes..... c.s.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Nuvyor® en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado.

Nuvyor® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después de un autotrasplante de células madre.

Nuvyor® en combinación con dexametasona o Nuvyor® en combinación con melfalán y prednisona, cada uno seguido de una terapia de mantenimiento con Nuvyor®, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado que no pueden ser trasplantados.

Nuvyor® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento farmacológico previo.

Nuvyor® está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debido a un síndrome mielodisplásico de riesgo 1 bajo o intermedio asociado a una anomalía de la deleción citogenética 5q con o sin otras anomalías citogenéticas.

Nuvyor® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario después de una terapia previa que incluía bortezomib y quimioterapia/rituximab.

Nuvyor® en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario (grado 1-3°).

#### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y controlado por un hematólogo u oncólogo experimentado.

##### **Mieloma múltiple**

**Nuvyor® en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado**

• Terapia inicial: Nuvyor® en combinación con bortezomib y dexametasona

No debe iniciarse el tratamiento con Nuvyor® en combinación con bortezomib y dexametasona si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o el recuento de plaquetas es  $<50 \times 10^3/l$ .

La dosis inicial recomendada de Nuvyor® es de 325mg por vía oral una vez al día en los siguientes casos:

a. En los días 1-14 de cada ciclo de tratamiento de 21 días o

b. En los días 1-21 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Bortezomib debe administrarse como inyección subcutánea (1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) dos veces por semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

a. 20 mg vía oral una vez al día los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 o

b. 40 mg vía oral una vez al día los días 1-4 y 9-12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de 21 días o seis de 28 días (terapia inicial de 24 semanas).

**Tabla 1: Régimen de dosificación recomendado para Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona**

Hasta 8 ciclos	Día (Ciclo de 21 días)														15-21
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Lenalidomida (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

Hasta 6 ciclos	Día (Ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
Lenalidomida (25 mg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	*			*				*			*											
Dexametasona (40 mg)	*	*	*	*					*	*	*	*										

• Tratamiento continuo en pacientes que no reciben un trasplante de células madre: Nuvyor® en combinación con dexametasona hasta que la enfermedad progrese

Tratamiento adicional con 25mg de Nuvyor® por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos repetidos de 28 días. El tratamiento puede continuarse hasta que la enfermedad progrese o se produzca intolerancia.

• Continuación del tratamiento: autotrasplante de células madre

En pacientes cuyo tratamiento se continúa con un autotrasplante de células madre, las células madre hematopoyéticas deben movilizarse dentro de los primeros 4 ciclos de la terapia inicial.

#### ***Nuvyor® en pacientes con trasplante autólogo de células madre***

Después de un autotrasplante de células madre, se debe iniciar el tratamiento de mantenimiento con Nuvyor® después de una recuperación hematológica adecuada. El tratamiento con Nuvyor® no debe iniciarse si el RAN es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o el recuento de plaquetas es  $<75 \times 10^9/l$ .

#### ***Dosificación recomendada***

La dosis inicial recomendada es de 10mg de Nuvyor® por vía oral una vez al día de forma continua (los días 1-28 de los ciclos repetidos de 28 días) y se continúa hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia. Después de tres ciclos de 28 días de terapia de mantenimiento continuo con Nuvyor®, la dosis puede aumentarse a 15mg por vía oral una vez al día si se tolera.

#### ***Nuvyor® en combinación con dexametasona hasta que la enfermedad progrese en pacientes no tratados que no pueden ser trasplantados***

El tratamiento con Nuvyor® no debe iniciar si el RAN es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o el recuento de plaquetas es  $<50 \times 10^9/l$ .

#### ***Dosificación recomendada***

La dosis inicial recomendada es de 25mg de Nuvyor® por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos repetidos de 28 días. El tratamiento con Nuvyor® y dexametasona se puede continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca intolerancia.

#### ***Nuvyor® en combinación con melfalán y prednisona seguido de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados y no trasplantables***

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

#### ***Dosificación recomendada***

La dosis inicial recomendada es 10mg/día de Nuvyor® por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, 0,18/mg/kg de melfalán por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, 2mg/kg de prednisona por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que hayan completado 9 ciclos o que no puedan completar la terapia combinada debido a la intolerancia recibirán Nuvyor® solo, 10 mg/día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta que la enfermedad progrese.

#### ***Nuvyor® en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa***

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

días, seguida de 40mg una vez al día los días 1-4. El tratamiento debe continuarse hasta que se produzca progresión o toxicidades inaceptables.

#### **Síndrome mielodisplásico**

La dosis inicial recomendada es de 10mg de Nuvyor® por vía oral una vez al día los días 1-21 de los ciclos de tratamiento repetidos de 28 días. Si no hay al menos una respuesta a las 16 semanas de iniciada la terapia con Nuvyor®, es decir, que se demuestre al menos una mejora del 50%, se recomienda suspender el tratamiento debido a la ineficacia.

#### **Linfoma de células del manto recurrente o refractario**

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Nuvyor® por vía oral al día los días 1-21 de los ciclos de tratamiento repetidos de 28 días. El tratamiento debe retomarse hasta la progresión o hasta que se produzcan toxicidades inaceptables.

#### **Linfoma folicular (FL) en combinación con rituximab (Régimen R<sup>2</sup>)**

El tratamiento con Nuvyor® no debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $<1 \times 10^9/l$  y/o el recuento de plaquetas es  $<50 \times 10^9/l$ , a menos que sea el resultado de una infiltración de la médula ósea a través del linfoma.

La dosis inicial recomendada de Nuvyor® es de 20mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de tratamiento repetidos de 28 días para hasta 12 ciclos de tratamiento. La dosis inicial recomendada de rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa (IV) una vez a la semana en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días para los ciclos 2-5.

#### **Ajuste de dosis**

La dosis de Nuvyor® u otros medicamentos utilizados en el tratamiento de combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib, rituximab) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Con respecto a los ajustes de dosis relacionados con la toxicidad para medicamentos distintos de Nuvyor® que se utilizan como parte de un tratamiento combinado, se debe consultar la información del producto del medicamento respectivo.

#### **Hematotoxicidad**

##### **Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y al retomarlo**

Para tratar la trombocitopenia o neutropenia de Grado 3 o 4, así como cualquier otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, se recomienda realizar los ajustes de dosis según se describe a continuación dependiendo de la indicación.

*Nuvyor® en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados*

<i>Pasos para reducir la dosis</i>	
	Lenalidomida
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 al día o 5 mg cada 48 h
<i>Trombocitopenia</i>	
Cambio en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado
Disminución a $<30 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida y hemogramas completos semanales
Aumento a $\geq 50 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida a nivel de dosis 1
Con cada disminución adicional de $<30 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida
Aumento a $\geq 50 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo. No dosifique menos de 2,5mg una vez al día.

<i>Neutropenia</i>	
Cambio en el recuento de neutrófilos	Procedimiento recomendado <sup>a</sup>
Primera disminución a <math>0,5 \times 10^9/l</math> o neutropenia febril (fiebre $\geq 38^\circ C$ ; <math><1 \times 10^9/l</math>) Aumento a $\geq 1 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida y hemogramas completos semanales Continuar con lenalidomida a nivel de dosis 1
Con cada disminución adicional de <math>0,5 \times 10^9/l</math> o neutropenia febril Aumento a $\geq 1 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo. No dosifique menos de 2,5mg una vez al día.

<sup>a</sup> Si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administra a discreción del médico, manteniendo el nivel de dosis de lenalidomida.

Nuvyor® en pacientes con trasplante autólogo de células madre

<i>Pasos para reducir la dosis</i>		
	Dosis inicial (10 mg)	Si la dosis aumenta (15 mg) <sup>a</sup>
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día, de forma continua	10 mg una vez al día, de forma continua
Nivel de dosis -2	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días	5 mg una vez al día, de forma continua
Nivel de dosis -3	No aplica	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días
	No administre una dosis inferior a 5mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días	

<sup>a</sup> Después de tres ciclos de 28 días de terapia de mantenimiento continuo con Nuvyor®, la dosis puede aumentar a 15mg por vía oral una vez al día si se tolera.

<i>Trombocitopenia</i>	
Cambio en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado
Disminución a <math><30 \times 10^9/l</math>	Interrupción del tratamiento con lenalidomida y hemogramas completos semanales
Aumento a $\geq 30 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida a nivel de dosis 1
Con cada disminución adicional de <math><30 \times 10^9/l</math>	Interrupción del tratamiento con lenalidomida
Aumento a $\geq 30 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo

<i>Neutropenia</i>	
Cambio en el recuento de neutrófilos	Procedimiento recomendado <sup>a</sup>
Disminución a <math>0,5 \times 10^9/l</math>	Interrupción del tratamiento con lenalidomida y hemogramas completos semanales
Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida a nivel de dosis 1
Con cada disminución adicional de <math>0,5 \times 10^9/l</math>	Interrupción del tratamiento con lenalidomida
Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo

<sup>a</sup> Si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administra a discreción del médico, manteniendo el nivel de dosis de lenalidomida.

Nuvyor® en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no pueden ser trasplantados

<i>Pasos para reducir la dosis</i>		
	Lenalidomida	Dexametasona
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 al día o 5 mg cada 48 h	No aplica

<i>Trombocitopenia</i>	
Cambio en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado
Disminución a $<25 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida por el resto del ciclo <sup>a</sup>
Aumento a $\geq 50 \times 10^9/l$	Continuar con lenalidomida a una dosis menor de 5 mg. Después de una dosis de 5mg, reanude la Lenalidomida en una dosis de 2,5 mg al día o 5mg cada 48 horas. Ninguna dosis debe ser inferior a 2,5mg diarios o 5mg cada 48 horas.

<sup>a</sup> Si se produce toxicidad limitante de la dosis (DLT) antes del día 15 de un ciclo, el tratamiento con Lenalidomida se debe interrumpir durante al menos el resto del ciclo respectivo de 28 días.

<i>Neutropenia</i>	
Cambios en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado <sup>a</sup>
Primera disminución a $<0,5 \times 10^9/l$ o Neutropenia (fiebre $\geq 38^\circ C$ ; $<1 \times 10^9/l$ ) Aumento a $\geq 1 \times 10^9/l$ si la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrupción del tratamiento con lenalidomida  Continuar con lenalidomida con la dosis inicial una vez al día
Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ cuando se observaron otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis aparte de la neutropenia	Continuar con lenalidomida a nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada nueva disminución a $<0,5 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida  Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

<sup>a</sup> Si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administra a discreción del médico, manteniendo el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se ha reducido debido a DLT hematológica, la dosis de Lenalidomida puede aumentarse nuevamente al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante, siempre que la terapia continua con Lenalidomida/ dexametasona conduzca a una mejor función de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un RAN  $\geq 1'500/\mu l$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100'000/\mu l$  al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Nuvyor® en combinación con melfalán y prednisona seguido de monoterapia de mantenimiento en pacientes no trasplantables

<i>Pasos para reducir la dosis</i>			
	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg al día o 15mg cada 48 h	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 al día o 5 mg cada 48 h	No Aplica	0,25 mg/kg

<i>Trombocitopenia</i>	
Cambios en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado
Primera disminución a $<25 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida Continuar con lenalidomida y melfalán a un nivel de dosis -1
Con cada nueva disminución a $30 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida  Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día.
<i>Neutropenia</i>	
Cambios en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado <sup>a</sup>
Primera disminución a $<0,5 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ si la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrupción del tratamiento con lenalidomida Continuar con lenalidomida con la dosis inicial una vez al día
Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ si se observan otras toxicidades hematológicas aparte de la neutropenia relacionadas con la dosis	Continúa con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada nueva disminución a menos de $<0,5 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida  Continuar con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

<sup>a</sup> Si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administra a discreción del médico, manteniendo el nivel de dosis de lenalidomida.

*Mieloma múltiple con al menos una terapia previa, síndrome mielodisplásico y linfoma de células del manto*

El tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse para las indicaciones de MM después de al menos una terapia previa o SMD, en el caso de trombocitopenia con una caída de los valores a  $<25 \times 10^9/l$  o en caso de neutropenia con una disminución de los valores a  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Para la indicación MCL, en el caso de trombocitopenia con una disminución de los valores a  $<50 \times 10^9/l$  o en caso de neutropenia con una disminución de los valores a  $<0,5 \times 10^9/l$  o con una disminución a  $<1 \times 10^9/l$  durante al menos 7 días o con una disminución a  $<1 \times 10^9/l$  con una temperatura asociada de  $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas/neutrófilos, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis más baja. Si vuelve a aparecer, la dosis debe reducirse más. En caso de toxicidad por debajo de la concentración de dosis más baja, se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida.

En caso de MM después de al menos una terapia previa, la primera reducción de dosis es de 15mg al día, en caso de reanudación de la toxicidad, 10mg y luego 5 mg al día.

En caso de SMD, la primera reducción de la dosis es de 5mg al día, si vuelve a ocurrir, se recomienda una segunda reducción de la dosis de 2,5mg al día o 5mg cada 2 días. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado respuesta a una dosis más baja de Nuvyor® durante más de 3 meses, se debe considerar cambiar a otra terapia.

## Linfoma folicular (LF)

<i>Pasos para reducción de la dosis</i>	
	Lenalidomida
Dosis inicial <sup>a</sup>	20 mg una vez al día los días 1-21 cada 28 días
Nivel de dosis -1	15 mg una vez al día los días 1-21 cada 28 días
Nivel de dosis -2	10 mg una vez al día los días 1-21 cada 28 días
Nivel de dosis -3	5 mg una vez al día los días 1-21 cada 28 días
Nivel de dosis -4 <sup>b</sup>	2,5 mg una vez al día los días 1-21 cada 28 días o 5 mg cada 48 horas

<sup>a</sup> Para la dosis de inicial en pacientes con insuficiencia renal, véase la sección a continuación.

<sup>b</sup> Solo para una dosis inicial ajustada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

<i>Trombocitopenia</i>	
Cambios en el recuento de plaquetas	Procedimiento recomendado
Primera disminución a $<50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar hemogramas completos semanalmente
Aumento a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudación de lenalidomida a nivel de dosis -1 los días 1-21 del ciclo de 28 días.
En cada disminución $<50 \times 10^9/l$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y controle el hemograma completo semanalmente.
Aumento a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudación de lenalidomida en el siguiente nivel de dosis inferior  (Nivel de dosis -2 o -3 una vez al día). No administre una dosis inferior al nivel de dosis -3. Si la dosis inicial fue de 10mg <sup>a</sup> , no administre una dosis inferior al nivel de dosis -4.

<sup>a</sup> Véase sección "Pacientes con insuficiencia renal"

<i>Neutropenia</i>	
Cambio en el recuento de neutrófilos	Procedimiento recomendado <sup>a</sup>
Primera disminución a $<1,0 \times 10^9/l$ por al menos 7 días o Disminución a $<1,0 \times 10^9/l$ en relación con fiebre $\geq 38,5^\circ C$ ) o Disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrupción del tratamiento con lenalidomida y hemograma completo al menos cada 7 días.
Aumento a $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Reanudación de lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1)
Con cada disminución de $1,0 \times 10^9/l$ para al menos 7 días o una disminución a $<1,0 \times 10^9/l$ relacionada con fiebre (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$ ) o disminución a $<0,5 \times 10^9/l$ Aumento a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y complete el hemograma al menos cada 7 días  Reanudación de lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2 o -3). No administre una dosis inferior al nivel de dosis -3. Si la dosis inicial fue 10mg <sub>o</sub> , no administre una dosis inferior al nivel de dosis -4.

a Si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administra a discreción del médico, manteniendo el nivel de dosis de lenalidomida.

<sup>b</sup> Véase sección "Pacientes con insuficiencia renal"

### Otras Razones

Si se produce una erupción cutánea no escamosa (con ampollas) de grado 3, neuropatía de grado 3 o una reacción alérgica de grado 2, se debe interrumpir el tratamiento. La reanudación puede tener lugar después de una regresión correspondiente hasta  $\leq$  grado 1 con el siguiente nivel de dosis más bajo.

Nuvyor® debe suspenderse si se presenta erupción escamosa (con ampollas), erupción no escamosa (con ampollas) de grado 4, neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica  $\geq$  grado 3.

Si se produce estreñimiento ( $\geq$  grado 3), se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento del estreñimiento. Una vez que el estreñimiento se haya resuelto hasta  $\leq$  grado 2, se puede reanudar al paciente con el siguiente nivel de dosis más bajo.

Si se produce una trombosis / embolia venosa ( $\geq$  grado 3), se debe interrumpir el tratamiento e iniciar la anticoagulación. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (retención del nivel de dosis).

Nuvyor® debe suspenderse en caso de angioedema, anafilaxia, erupción de grado 4, erupción exfoliativa o ampollosa, sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). El tratamiento no debe reiniciarse después de la interrupción debido a estas reacciones.

### Otras toxicidades de grado 3/4

Si ocurren más toxicidades de grado 3/4 atribuidos a Nuvyor®, el tratamiento debe interrumpirse y, una vez que la toxicidad haya disminuido a  $\leq$  grado 2, continuar con la siguiente dosis más baja a criterio del médico.

### Instrucciones especiales de dosificación

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Nuvyor® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no existen recomendaciones posológicas específicas.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve (CICr 80-50 ml / min).

Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg, para pacientes con linfoma folicular con una dosis inicial de 20 mg y para pacientes con MM o pacientes con SMD con una dosis inicial de 10 mg, se recomienda los siguientes ajustes de dosis al inicio y durante la terapia de insuficiencia renal moderada ( $30 \leq$  CICr  $< 50$  ml / min) o grave (CICr  $< 30$  ml / min) o en caso de insuficiencia renal en etapa terminal.

Función renal (CICr)	Ajuste de dosis		
	Dosis inicial 25 mg	Dosis inicial 20 mg	Dosis inicial 10 mg
Función renal normal / insuficiencia renal leve (CICr $\geq 50$ ml/min)	25 mg al día	20 mg al día	10 mg al día
Insuficiencia renal moderada ( $30 \leq$ CICr $< 50$ ml/min)	10 mg <sup>a</sup> al día	10 mg <sup>c</sup> al día	5 mg al día
Insuficiencia renal grave (CICr $< 30$ ml/min, sin necesitar diálisis)	7,5 mg al día o 15 mg <sup>b</sup> cada 48 horas	Sin datos disponibles	2,5 mg al día o 5 mg cada 48 horas
Insuficiencia renal en etapa terminal (CICr $< 30$ ml/min, diálisis necesaria)	5 mg al día; los días de diálisis la dosis debe administrarse luego de la diálisis	Sin datos disponibles	2,5 mg al día o 5 mg tres veces a la semana; En los días de diálisis, la dosis debe administrarse después de la diálisis.

<sup>a</sup> La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y tolera el fármaco.

<sup>b</sup> La dosis se puede aumentar a 10 mg por día si el paciente tolera el medicamento.

<sup>c</sup> La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente tolera el fármaco.

En el tratamiento de pacientes con MCL, se espera una influencia de la función renal en el nivel plasmático del principio activo Nuvyor®, análoga al efecto observado en pacientes con MM, SMD y LF. Se debe considerar la reducción apropiada de la dosis en pacientes con MCL con insuficiencia renal. Tenga en cuenta que en pacientes con MCL con depuración de creatinina entre 30 y 60 ml / min, la dosis inicial no debe exceder los 10 mg.

### ***Pacientes mayores***

No se requieren ajustes de dosis. Dado que se debe esperar una disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada, la función renal debe controlarse regularmente. Nuvyor® se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

### ***Pacientes con mieloma múltiple no tratados que no pueden ser trasplantados***

En pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg / día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

### ***Niños y Jóvenes***

Nuvyor® no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Por tanto, Nuvyor® no debe utilizarse en este grupo de edad.

### ***Tipo de Administración***

Las cápsulas de Nuvyor® deben tomarse con un poco de agua aproximadamente a la misma hora todos los días sin comer. Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Debe asegurarse de que el polvo contenido en las cápsulas (por ejemplo, si una cápsula está dañada) no se inhale ni entre en contacto con la piel o las membranas mucosas. Si ocurre contacto con la piel, el área debe lavarse con agua y jabón; si ocurre contacto con los ojos, enjuague con agua.

Si olvidó tomar una dosis de Nuvyor® y han pasado menos de 12 horas desde que la olvidó, aún puede tomar la dosis. Si fue hace más de 12 horas, ya no intente tomar la dosis. El paciente debe esperar hasta el día siguiente y luego tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No se deben tomar dos dosis a la vez.

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

## **4.3 Contraindicaciones**

### **Embarazo**

Mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo (ver “Advertencias y medidas de precaución”).

Hipersensibilidad a lenalidomida o cualquiera de los excipientes.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### **Programa de prevención del embarazo**

#### **Programa para las Pacientes**

Las condiciones del programa de prevención de embarazos deben cumplirse en todas las pacientes, a menos que se haya demostrado que la paciente no puede quedar embarazada.

#### ***Criterios para aclarar el potencial de embarazo***

Una paciente o pareja femenina de un paciente masculino se clasifica como potencial fértil a menos que cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

- Edad  $\geq 50$  años y amenorrea espontánea durante  $\geq 1$  año \*
- Fallo ovárico prematuro confirmado
- Salpingooforectomía bilateral, esterilización por sonda o histerectomía previa
- Genotipo XY, síndrome de Turner, aplasia uterina

\* La amenorrea después de la terapia contra el cáncer no excluye la posibilidad de tener hijos.

## **Consulta**

***La lenalidomida está contraindicada en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las siguientes condiciones:***

- La paciente comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Entiende la necesidad de un método anticonceptivo eficaz sin interrupción 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante toda la duración del mismo, incluidas las interrupciones del tratamiento y 4 semanas después del final del tratamiento.
- Incluso si una paciente en edad fértil tiene amenorrea, debe seguir todas las recomendaciones para una anticoncepción eficaz.
- Debe poder cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las consecuencias del embarazo y la necesidad de buscar consejo médico rápidamente si se sospecha de embarazo.
- Comprende la necesidad y está dispuesta a hacerse pruebas de embarazo cada 4 semanas.
- Ha confirmado que comprende los peligros y las medidas de seguridad necesarias asociadas con la ingesta de lenalidomida.

***Para las mujeres en edad fértil, el médico que prescribe debe asegurarse de que***

- la paciente cumple las condiciones anteriores.
- el paciente cumple con las condiciones para la anticoncepción, incluida la confirmación de un conocimiento suficiente.
- la paciente ha utilizado medidas anticonceptivas adecuadas durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento y seguirá utilizando medidas anticonceptivas eficaces durante todo el período de tratamiento, incluidas las interrupciones del tratamiento y durante al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento. En pacientes que requieran tratamiento inmediato con lenalidomida, se deben realizar métodos anticonceptivos adecuados, incluido el uso de preservativos, durante 7 días antes del inicio del tratamiento.
- una prueba de embarazo resulte negativa antes de comenzar el tratamiento.

## **Anticoncepción**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante todo el tratamiento, incluidas las interrupciones del mismo, y durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento. En pacientes que requieran tratamiento inmediato con lenalidomida, se debe realizar un método anticonceptivo eficaz, incluido el uso de preservativos, durante 7 días antes del inicio del tratamiento. Si no se han utilizado previamente métodos anticonceptivos eficaces, la paciente debe ser remitida a un centro de asesoramiento médico, donde recibirá un asesoramiento integral sobre métodos anticonceptivos eficaces.

Los siguientes procedimientos pueden considerarse métodos anticonceptivos eficaces:

*- Métodos independientes del paciente:*

- Implante
- Acetato de medroxiprogesterona de depósito
- Esterilización

*- Métodos dependientes del paciente:*

- Abstinencia de relaciones heterosexuales
- Relaciones sexuales heterosexuales solo con una pareja masculina vasectomizada; la vasectomía debe confirmarse con pruebas de espermatozoides negativas dos veces.
- Anticonceptivos orales que contienen solo progesterona.

No se recomiendan los anticonceptivos orales combinados debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso con lenalidomida. Si una paciente ya está usando anticonceptivos orales combinados, se debe considerar cambiar a otro método anticonceptivo. El riesgo de tromboembolismo venoso persiste durante 4-6 semanas después de finalizar el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. Si no se pueden utilizar otros métodos, se debe considerar la tromboprofilaxis mientras se sigan utilizando los anticonceptivos orales combinados. Se debe informar adecuadamente a la paciente del riesgo de tromboembolismo venoso.

Los sistemas intrauterinos tienen un mayor riesgo de infección tras la inserción y pueden provocar sangrado vaginal irregular. Por lo tanto, estos métodos no se recomiendan.

#### *Pruebas de embarazo*

Se deben realizar pruebas de embarazo con una sensibilidad de al menos 25 UI / ml de hCG en mujeres en edad fértil.

Cada caso de una paciente con una prueba de embarazo positiva debe notificarse inmediatamente a la autoridad "Informando una sospecha de reacción adversa a un medicamento (RAM)".

#### *- Antes de iniciar un tratamiento*

Se debe realizar una prueba de embarazo durante la consulta en la que se prescribe lenalidomida o dentro de los tres días anteriores a la visita al médico que prescribe, después de que la paciente haya utilizado un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba está diseñada para garantizar que la paciente no esté embarazada al comenzar con lenalidomida.

#### *- Antes de iniciar el tratamiento si es necesario un tratamiento inmediato.*

Debe realizarse inmediatamente una prueba cuantitativa de hCG en suero. Esta prueba debe repetirse después de una anticoncepción eficaz, incluido el uso de condón durante 7 días. Si ambas pruebas confirman que la paciente no está embarazada, se puede iniciar el tratamiento.

#### *- Durante y al final del tratamiento*

La prueba de embarazo debe repetirse cada 4 semanas, incluyendo 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Estas pruebas de embarazo deben realizarse durante las visitas para prescripción de lenalidomida o en los tres días previos a la visita.

Es mejor hacer pruebas de embarazo, prescribir y dispensar lenalidomida el mismo día. La lenalidomida debe dispensarse en un plazo máximo de 7 días desde la prescripción.

#### *Programa en los pacientes*

Los datos clínicos muestran que los pacientes masculinos transfieren esta sustancia activa al semen mientras toman Lenalidomida. Por tanto, los pacientes con mujeres en edad fértil deben utilizar preservativos durante el tratamiento con Lenalidomida y durante al menos 7 días después de interrumpir el tratamiento. Los hombres que toman Lenalidomida deben cumplir las siguientes condiciones:

- Comprenda el riesgo teratogénico anticipado si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil.
- Debe comprender y aceptar el uso de un condón durante todo el tratamiento, incluidas las interrupciones del tratamiento y durante los 7 días posteriores al final del tratamiento, si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil.

El médico que prescribe debe asegurarse de que los pacientes varones comprendan y estén de acuerdo con la necesidad de usar condones durante todo el tratamiento, incluyendo las interrupciones del tratamiento y durante los 7 días posteriores al final del tratamiento, si tienen relaciones sexuales con una mujer en edad fértil.

Los pacientes no deben donar semen durante el tratamiento con Lenalidomida y durante los 7 días posteriores.

#### *Medidas de precaución adicionales*

Se debe indicar a los pacientes que nunca deben administrar este medicamento a nadie más y que devuelvan las cápsulas no utilizadas a su médico o farmacéutico una vez finalizado el tratamiento.

Otras advertencias y medidas de precaución

#### *Neutropenia y trombocitopenia*

La neutropenia y la trombocitopenia se encuentran entre las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida. Por lo tanto, debe realizarse un hemograma completo con hemograma diferencial, recuento de plaquetas, concentración de hemoglobina y hematocrito.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento /o reducir la dosis (véase “Dosificación/Administración”). Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados para detectar signos de infección. Se alienta a los pacientes y a los médicos a estar atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidas las pétéquias y las hemorragias nasales, especialmente cuando se utilizan medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Se deben tomar las medidas adecuadas si se observa tal toxicidad.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que son trasplantables y que toman Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe realizar un hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante el primer ciclo de tratamiento y antes del inicio de cada ciclo posterior. Se requieren seguimientos mensuales (cada 4 semanas) si el tratamiento con Lenalidomida continúa en combinación con dexametasona.

Los pacientes con mieloma múltiple autotrasplante de células madre que toman Lenalidomida deben realizarse un hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los dos primeros ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días y cada 28 días después (4 semanas). Los pacientes con mieloma múltiple no tratado que no pueden ser trasplantados y que están tomando Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona deben realizarse un hemograma completo cada 7 días (1 semana) en el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) para al final de 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

Se deben realizar hemogramas completos cada 7 días (semanalmente) durante los 2 primeros ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 (4 semanas) a partir de entonces en pacientes con mieloma múltiple no tratado que no pueden ser trasplantados y están tomando Lenalidomida en combinación con dexametasona.

En pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo y que están tomando Lenalidomida en combinación con dexametasona, se deben realizar hemogramas completos cada 14 días (2 semanas) durante las primeras 12 semanas de tratamiento y luego mensualmente.

Los pacientes que toman Lenalidomida contra el SMD con una anomalía de deleción 5q deben realizarse su hemograma completo una vez a la semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego una vez al mes a partir de entonces.

Para los pacientes que toman Lenalidomida contra el MCL, se deben realizar hemogramas completos una vez a la semana durante el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas para los ciclos 2-4 y luego mensualmente.

Los pacientes con linfoma folicular previamente tratados que además fueron tratados con Lenalidomida y rituximab deben ser monitoreados semanalmente durante las primeras 3 semanas del ciclo 1 (28 días), luego cada 14 días durante el ciclo 2 hasta el 4 inclusive, y posteriormente al comienzo de cada ciclo subsiguiente.

#### *Infecciones con o sin neutropenia*

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, incluida la neumonía. Se observó una mayor tasa de infección con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT. Se produjeron infecciones de grado  $\geq 3$  relacionadas con neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar infecciones deben ser monitoreados de cerca. Todos los pacientes deben ser instruidos para que consulten a un médico inmediatamente ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.) para permitir un tratamiento temprano para reducir la gravedad.

Se han notificado casos raros de reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron lenalidomida y que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). En algunos casos, esto resultó en una insuficiencia hepática aguda que requirió la interrupción de la lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. Se debe determinar el estado del virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Se debe buscar un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes que den positivo en la prueba de infección por VHB. Se debe tener la precaución adecuada cuando se utilice lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento.

Cuando se administró lenalidomida en terapia combinada en pacientes mayores de 75 años, con estadio III de ISS, ECOG PS  $\geq 2$  o CLcr  $< 60$  ml/min, la tasa de intolerancia fue elevada (reacciones adversas grado 3 o 4, reacciones adversas graves, interrupciones del tratamiento). Se debe evaluar cuidadosamente la idoneidad de los pacientes para tolerar el tratamiento combinado con lenalidomida, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

#### *Eventos tromboembólicos venosos y arteriales (ETV / ETA)*

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida con dexametasona u otras quimioterapias (por ejemplo, melfalán y prednisona) se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). El riesgo de ETV es menor con la terapia de mantenimiento en el mieloma múltiple después del autotrasplante de células madre (ASZT) y en los pacientes con SMD, MCL en monoterapia con lenalidomida y pacientes con LF en terapia R2.

Existe un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (predominantemente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) en pacientes con mieloma múltiple que reciben terapia combinada con lenalidomida y dexametasona y, en menor grado, con terapia combinada con lenalidomida, melfalán y prednisona.

El riesgo de ETA es menor en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida como tratamiento de mantenimiento después de un autotrasplante de células madre que en pacientes con mieloma múltiple que reciben terapia combinada con lenalidomida (ya sea dexametasona o melfalán y prednisona).

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben ser controlados de cerca. Por lo tanto, se debe indicar a los pacientes que busquen ayuda médica si experimentan síntomas como dificultad para respirar, tos, dolor en el pecho o dolor y/o hinchazón en brazos y piernas. Se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo controlables (por ejemplo, dejar de fumar, controlar la hipertensión y la hiperlipidemia).

El uso concomitante de estimulantes eritropoyéticos o antecedentes de eventos tromboembólicos también puede aumentar el riesgo de trombosis en estos pacientes. Por tanto, las sustancias que estimulan la eritropoyesis u otras sustancias que pueden aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deben usarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona. Una concentración de hemoglobina superior a 11 g/dl debe dar lugar a la interrupción de las sustancias estimulantes eritropoyéticas.

El uso de fármacos para la profilaxis de la trombosis debe recomendarse especialmente para pacientes con factores de riesgo tromboembólico adicionales.

La decisión de tomar medidas para la profilaxis de la trombosis debe tomarse individualmente para cada paciente después de una evaluación cuidadosa.

Si ocurre un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida e iniciar la terapia anticoagulante estándar. Una vez que la condición del paciente se haya estabilizado, el tratamiento con lenalidomida puede continuar si es necesario mientras se mantiene la anticoagulación.

#### *Infarto de miocardio*

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes tratados con lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser monitoreados de cerca y deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (como fumar, hipertensión e hiperlipidemia).

#### *Segunda Neoplasia Primaria (SNP)*

Sobre la base de un pequeño número de casos, se observó un desequilibrio numérico en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, con carcinoma de piel principalmente de células basales o de células escamosas. En estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas que incluyen AML y SMD, y los casos diagnosticados ocurrieron en pacientes que tomaban lenalidomida en combinación con melfalán (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después del tratamiento con melfalán en dosis altas y ASCT (frecuencia de 7.5%). La frecuencia observada de casos de LMA y SMD en el grupo de lenalidomida/dexametasona fue del 0,4%.

Se han observado casos de neoplasias de células B (incluida la enfermedad de Hodgkin) en ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron Lenalidomida después de ASZT.

Se observó un aumento en los SPM sólidos en pacientes que recibieron lenalidomida inmediatamente después de dosis altas de melfalán intravenoso (HDM) y ASZT (frecuencia de 7.7%).

En pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la incidencia de MPE hematológicas fue de 0.0% a 0.8% y la incidencia de MPE sólidas fue de 0.4% a 4.5%.

En pacientes con FL tratados con una combinación de lenalidomida y rituximab, la frecuencia de MPE hematológicas fue del 0,7% y la frecuencia de MPE sólidas fue del 1,4%.

Se debe considerar el riesgo de segundas neoplasias primarias. El médico debe examinar cuidadosamente al paciente antes y durante el tratamiento con la ayuda de las medidas habituales para la detección temprana del cáncer con respecto a la aparición de segundas neoplasias primarias y, si es necesario, iniciar el tratamiento.

#### *Trastornos del hígado*

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluidos casos mortales, en pacientes que reciben tratamiento con lenalidomida en combinación con dexametasona, se han notificado insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis mixta citolítica/colestásica. Aún se desconocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave relacionada con el fármaco, aunque en algunos casos la enfermedad hepática viral preexistente, las elevadas enzimas hepáticas basales y posiblemente el tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Se han informado con frecuencia pruebas de función hepática anormales, que generalmente eran asintomáticas y reversibles después de la interrupción del tratamiento. Una vez que los parámetros de la función hepática han vuelto a los valores iniciales, se puede considerar el tratamiento con una dosis menor.

La lenalidomida se elimina a través de los riñones. En pacientes con insuficiencia renal, es importante ajustar la dosis para evitar niveles plasmáticos que podrían aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos más comunes o hepatotoxicidad. Se recomienda la monitorización de la función hepática, especialmente si hay una coexistencia o antecedentes de infecciones hepáticas virales o cuando se administra lenalidomida en combinación con fármacos que se sabe que están asociados con disfunción hepática.

#### *Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves.*

Se han notificado angioedema, anafilaxia y reacciones dermatológicas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). El síndrome DRESS puede manifestarse como una reacción cutánea (como erupción o dermatitis exfoliativa) asociada a eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Si desarrolla una erupción de grado 2 o 3, se debe considerar la interrupción o suspensión de Lenalidomida. Lenalidomida debe suspenderse en angioedema, anafilaxia, erupción de grado 4, erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha SJS, TEN o DRESS; El tratamiento no debe reiniciarse después de la interrupción debido a estas reacciones. Los pacientes con exantema grave de grado 4 asociado al tratamiento con talidomida no deben ser tratados con Lenalidomida.

#### *Síndrome de lisis tumoral*

El síndrome de lisis tumoral (SLT) puede ocurrir, incluso en pacientes con linfoma. Los pacientes con una gran carga tumoral antes del inicio del tratamiento están en riesgo. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca, especialmente durante el primer ciclo o si la dosis aumenta, y deben tomarse las precauciones adecuadas.

#### *Reacción de exacerbación del tumor*

Se recomienda un seguimiento y una evaluación cuidadosos de una reacción de exacerbación tumoral (TFR). Un brote de tumor puede simular la progresión de la enfermedad (PE). En el estudio fundamental MCL-001, aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollaron una TFR; Todos los casos se clasificaron como de gravedad 1 o 2 y se evaluaron como relacionados con el tratamiento.

La tasa de TFR en el estudio NHL-007 fue del 13,0%, de los cuales un evento fue de grado 3. En el estudio NHL-008, la tasa fue del 4,0% con un evento importante por debajo de los eventos restantes de grado 1-2. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. En pacientes con TFR de grado 1 y 2, el tratamiento con lenalidomida puede continuarse sin interrupción o modificación a discreción del médico. En los ensayos clínicos MCL-001, NHL-007 y NHL-008, los pacientes con TFR de grado 1 y 2 fueron tratados con corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para tratar los síntomas de TFR. La decisión sobre las medidas terapéuticas debe tomarse después de una cuidadosa evaluación clínica de cada paciente. El tratamiento con lenalidomida debe suspenderse en pacientes con TFR de grado 3 o 4 hasta que la TFR se haya resuelto a  $\leq$  grado 1. Los pacientes pueden ser tratados de acuerdo con las pautas dadas para TFR grado 1 y 2 para tratar los síntomas.

#### *Muerte prematura en pacientes con MCL*

En el estudio MCL-002 se observó un aumento visible general de las muertes prematuras (en 20 semanas). Los pacientes con una alta carga tumoral al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de muerte prematura; en el grupo de lenalidomida fue del 20% (16/81) y en el grupo de control del 7% (2/28). En el período de 52 semanas, las cifras correspondientes fueron 40% (32/81) y 21% (6/28).

#### *Reacción de rechazo después del trasplante de órganos.*

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de rechazo de trasplantes de órganos con el uso de Lenalidomida, algunos de los cuales han sido mortales. En la mayoría de los casos, la reacción de rechazo se produjo dentro de los primeros 2 meses de comenzar la terapia con Lenalidomida. Los posibles factores que contribuyeron al rechazo del trasplante de órganos en los casos notificados son la enfermedad subyacente (por ejemplo, amiloidosis), las infecciones concurrentes y la interrupción o reducción reciente de la terapia inmunosupresora. La tasa de incidencia de reacciones de rechazo en los trasplantes de órganos no puede estimarse de forma fiable debido a la limitación de los datos de seguridad recopilados después de la autorización de comercialización. Por lo general, Lenalidomida se suspendió permanentemente después de que ocurriera la reacción de rechazo. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Lenalidomida frente al riesgo de posible rechazo del trasplante de órganos en los receptores de trasplantes de órganos.

#### *Trastornos de la tiroides*

Se han observado tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo durante el tratamiento con lenalidomida (véase "Reacciones adversas"). Por lo tanto, se recomienda asegurar un control óptimo de cualquier comorbilidad que pueda afectar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Se recomienda la monitorización de la función tiroidea al inicio del tratamiento y durante el mismo.

#### *Electrofisiología cardíaca*

Durante el tratamiento con lenalidomida, se observaron aumentos en el intervalo QTc en el ECG. El tratamiento simultáneo con fármacos que prolongan el intervalo QT y el tratamiento en pacientes con síndrome de QT largo solo debe realizarse con gran precaución y con una monitorización regular del ECG (véase "Propiedades / Efectos").

#### *Efecto inmunosupresor*

La lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, debe tomarse con precaución cuando se toma junto con otros agentes inmunomoduladores. La eficacia de las vacunas puede verse afectada. No se deben administrar vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

#### *Terapia de combinación*

La información sobre otros medicamentos que se utilizan en combinación con lenalidomida se puede encontrar en la información del producto del medicamento respectivo.

#### *Intolerancia a la lactosa*

Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### ***Advertencia sobre excipientes***

Para Nuvyor® 10mg Cápsula y Nuvyor® 15mg Cápsula, la capsula contiene (amarillo N°5) tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que la lenalidomida no es metabolizada por las enzimas de fase I y solo se une ligeramente a las proteínas plasmáticas, las interacciones a través del citocromo P450 y a través de la unión a proteínas son poco probables.

Dado que la lenalidomida se secreta activamente por vía tubular, puede interactuar con otros fármacos que se secretan activamente por vía tubular. La experiencia con niveles elevados de ácido úrico es baja.

La lenalidomida (10 mg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única coadministrada de R- y S-warfarina. Una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida coadministrada. Sin embargo, no se sabe si habrá interacciones en el uso clínico. Por tanto, se recomienda un estrecho seguimiento de las concentraciones de warfarina durante el tratamiento.

No se recomienda el tratamiento con cumarinas debido al alto riesgo de trombocitopenia.

La dexametasona (40 mg / día) no afectó la farmacocinética de Lenalidomida. La administración concomitante de lenalidomida 10 mg/día aumentó la disponibilidad plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14% con un IC del 90% (intervalo de confianza) [0,52% -28,2%]. No se sabe si el efecto difiere en la situación de la terapia (dosis más altas de lenalidomida y terapia concomitante con dexametasona). Por tanto, está indicado el control de los niveles de digoxina durante el tratamiento con lenalidomida.

La administración simultánea de múltiples dosis del inhibidor de la P-gp quinidina (600 mg dos veces al día) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración simultánea de lenalidomida (25 mg) y el inhibidor de la P-gp / sustrato temsirolimus (25 mg) no cambia la farmacocinética de ninguno de los fármacos.

Ingredientes activos que estimulan la eritropoyesis u otros ingredientes activos que pueden aumentar el riesgo de trombosis, p. ej., la terapia de reemplazo hormonal debe usarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona.

### **4.6 Advertencias especiales (Fertilidad, embarazo, lactancia, entre otros)** **Embarazo**

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de lenalidomida en mujeres embarazadas. La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es una sustancia teratogénica conocida en los seres humanos que causa defectos de nacimiento graves que ponen en peligro la

vida. En un estudio de desarrollo embrionario en monas preñadas, la lenalidomida causó malformaciones en la descendencia (véase también “Datos preclínicos”). Es de esperar un efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. Detalles del programa de prevención del embarazo: ver «Advertencias y medidas de precaución”.

Para el tratamiento de pacientes masculinos, véase “Advertencias y precauciones”.

## **Lactancia**

No se sabe si la lenalidomida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Lenalidomida no debe usarse ni destetarse en mujeres que estén amamantando.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y manipular máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y manipular máquinas. Lenalidomida puede provocar efectos indeseables como cansancio, somnolencia, somnolencia y visión borrosa. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando los pacientes conduzcan o manipulen máquinas

Si se toma lenalidomida durante el embarazo, podría ocasionar defectos congénitos severos o la muerte de un bebé sin nacer.

– Las mujeres embarazadas o que pudieran estar embarazadas **NO** deben tomar lenalidomida.

– La lenalidomida puede detectarse en el esperma masculino.

– Se exige que tanto los hombres como las mujeres observen reglas estrictas de anticoncepción segura mientras toman lenalidomida

– Sólo los médicos y farmacéuticos registrados con el programa especial podrán recetar o expedir lenalidomida. Los médicos y farmacéuticos deberán estar registrados en el programa.

– Los hombres y las mujeres deben dar su consentimiento para seguir este programa antes de recibir lenalidomida, para lo cual deben haber sido informados de manera concienzuda.

– Para minimizar el riesgo de exposición a lenalidomida de un embrión, se deben incluir los siguientes enunciados a los pacientes que están en tratamiento con lenalidomida:

- Los pacientes deben proporcionar un consentimiento informado, completar la inscripción confidencial y completar encuestas de seguimiento durante todo el curso de tratamiento.

- Las mujeres en edad fértil deben tener pruebas de embarazo cada semana durante el primer mes de terapia con lenalidomida y luego mensualmente (cada 2 semanas para las mujeres con ciclos menstruales irregulares).

- Las mujeres de edad fértil deben recibir asesoría anticonceptiva y usar 2 métodos anticonceptivos 4 semanas antes, durante el tratamiento y por lo menos 4 semanas después de completar la terapia.

Los hombres que tengan una relación sexual con una mujer de edad fecunda deben usar un condón de látex durante y por lo menos 4 semanas después de completar la terapia con lenalidomida.

- Es importante que se cumplan todos los consejos de los profesionales de atención médica, mientras se toma éste medicamento. Cualquier pregunta debe ser resuelta inmediatamente por un médico o farmacéutico

### **Segundas neoplasias malignas primarias**

– En estudios post comercialización, los pacientes que reciben lenalidomida como tratamiento para mieloma múltiple refractario, presentan riesgo de aumentar la incidencia de segundas neoplasias. Estos riesgos parecen ser mayores cuando se utiliza lenalidomida para indicaciones no aprobadas.

– En estudios de pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida, melfalán y con trasplante de células madre tuvieron una mayor incidencia de segundos tumores primarios, en especial leucemia mielógena aguda (LMA) y linfoma de Hodgkin, en comparación con los pacientes en los brazos de control que recibieron tratamiento similar, pero que no recibieron lenalidomida.

– Se recomienda a los profesionales de la salud, realizar evaluaciones antes y durante el tratamiento a los pacientes con lenalidomida con el cribado para el cáncer de rutina para la aparición de una segunda neoplasia maligna primaria, y el tratamiento debe ser instituido de acuerdo a las indicaciones. Además, tener en consideración el beneficio potencial de lenalidomida y el riesgo de segundos tumores primarios.

### **PRECAUCIONES:**

#### **POTENCIALES DEFECTOS DE NACIMIENTO**

La lenalidomida es un análogo de la TALIDOMIDA. La talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte. Si se toma LENALIDOMIDA durante el embarazo, se pueden producir malformaciones en el feto. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten los embarazos mientras estén en tratamiento con LENALIDOMIDA, por la posible toxicidad potencial y para evitar la exposición del feto a LENALIDOMIDA.

#### **TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA)**

Lenalidomida está significativamente asociada a neutropenia y trombocitopenia. Los pacientes deberán realizarse análisis del CBC semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con LENALIDOMIDA y luego al menos una vez al mes para identificar tempranamente las citopenias. La mayoría de los pacientes de síndromes mielodisplásicos (MDS por sus siglas en inglés) por eliminación del Sq precisaron de un ajuste de la dosis a causa de la neutropenia y la trombocitopenia.

## TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Este medicamento ha demostrado un aumento importante en el riesgo de Trombosis venosa profunda (dvt) y embolia pulmonar (PE) en pacientes con Mieloma múltiple tratados con terapia de combinación con LENALIDOMIDA.

Pacientes y médicos están notificados para prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolia. Se recomienda a pacientes y médicos estar alerta ante señales y síntomas de tromboembolismo. Los pacientes deben seguir instrucciones de recurrir a consultar al médico si desarrollan síntomas tales como respiración dificultosa, dolor de pecho o inflamación de brazos y piernas. No se tiene constancia de que la anticoagulación profiláctica o la terapia antiplaquetas prescrita en combinación con LENALIDOMIDA pueda disminuir el potencial de los acontecimientos de Tromboembólicos venenosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe tomarse con precaución después de una evaluación individual sobre los factores de riesgo subyacentes en el paciente.

### 4.7 Reacciones adversas

#### ***Mieloma múltiple***

*Pacientes con mieloma múltiple no tratado que son trasplantables y recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En los estudios PETHEMA GEM2012 (grupo A y B (RVd), n = 458) e IFM 2009 (grupo A (RVd), n = 356), la siguiente reacción adversa grave fue más común con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona ( $\geq 5\%$ ) observado:

- Neumonía (5,9%) en PETHEMA GEM2012.

En el estudio PETHEMA GEM2012, las reacciones adversas observadas con más frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib subcutáneo y dexametasona fueron neuropatía periférica (35,2%), neutropenia (31,9%) y trombocitopenia (25,3%).

En el estudio IFM 2009, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona fueron neuropatía periférica (54,8%) y linfopenia (52,2%).

*Pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida después de un autotrasplante de células madre*

En dos estudios de fase III de dos brazos, doble ciego, controlados con placebo (IFM 2005-02 y CALGB 100104), 517 pacientes recibieron lenalidomida y 501 pacientes recibieron placebo. Los efectos secundarios del estudio CALGB 100104 incluyeron no solo eventos de la fase de terapia de mantenimiento, sino también eventos informados después de HDM/ASZT. En el estudio IFM 2005-02, la información sobre los efectos secundarios se refiere solo a la fase de terapia de mantenimiento.

Los efectos adversos graves observados con la terapia de mantenimiento con lenalidomida fueron más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que con placebo:

- Neumonías (10,6%, término colectivo)
- Infecciones pulmonares (9,4%)

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia con la terapia de mantenimiento con lenalidomida que con placebo en ambos estudios fueron: neutropenia (79,0%), trombocitopenia (72,3%), diarrea (54,5%), bronquitis (47,4%), nasofaringitis (34,8%), espasmos musculares (33,4%), exantema (31,7%), leucopenia (31,7%), astenia (29,7%), tos (27,3%), infecciones del tracto respiratorio superior (26,8%), fatiga (22,8%), gastroenteritis (22,5%), anemia (21,0%) y fiebre (20,5%).

*Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no pueden ser trasplantados y que han sido tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

En el estudio SWOG S0777 (grupo B (RVd), n = 262), los efectos adversos graves observados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona intravenosos fueron más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que con lenalidomida en combinación con dexametasona.

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

Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron fatiga (73,7%), neuropatía periférica (71,8%), trombocitopenia (57,6%), estreñimiento (56,1%) e hipocalcemia (50,0%).

*Pacientes con mieloma múltiple no tratado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona*

En un estudio de fase III de etiqueta abierta de 3 brazos, 535 pacientes recibieron una combinación de lenalidomida y dexametasona en dosis bajas hasta que la enfermedad progresó (Rd), 541 pacientes recibieron la combinación de lenalidomida y dexametasona en dosis bajas hasta el final de dieciocho ciclos de 28 días (Rd18) y 547 pacientes la combinación de melfalán, prednisona y talidomida (MPT).

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

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

Los efectos secundarios que se observaron con más frecuencia con Rd y Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32,0%), astenia (28,2%), insomnio (27,6%), erupción cutánea (24,3%), pérdida de apetito (23,1%), tos (22,7%), fiebre (21,4%) y calambres musculares (20,5%).

### *Pacientes con mieloma múltiple no tratado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

En un estudio de fase III de 3 brazos, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la seguridad y eficacia de la terapia de combinación de melfalán, prednisona y lenalidomida (MPR) seguida de monoterapia con lenalidomida como terapia de mantenimiento. 152 pacientes recibieron terapia de inducción con la combinación de MPR administrada por vía oral, seguida de lenalidomida como terapia de mantenimiento (MPR + R), 153 pacientes recibieron terapia de inducción con la combinación de MPR administrada por vía oral, seguida de terapia de mantenimiento con un placebo (MPR + p), y 154 pacientes recibieron terapia de inducción con la combinación de MPp administrada por vía oral (MP + placebo), seguida de terapia de mantenimiento con un placebo (MPp+p).

Las reacciones adversas graves notificadas con melfalán, prednisona y lenalidomida seguidas de terapia de mantenimiento con lenalidomida (MPR + R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguidas de placebo (MPR + p) con más frecuencia ( $\geq 5\%$ ) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp + p), fueron:

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

Los efectos secundarios que se observaron 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%), fiebre (27,0%), edema periférico (25,0%), tos (24,0%) %, Pérdida de apetito (23,7%) y astenia (22,0%).

### *Pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa*

En los estudios de fase III controlados con placebo, 353 pacientes recibieron la combinación lenalidomida/dexametasona y 350 pacientes recibieron la combinación placebo/dexametasona. Se observó al menos un efecto secundario en 325 pacientes (92%) en el grupo de lenalidomida/ dexametasona en comparación con 288 pacientes (82%) en el grupo de placebo/dexametasona. Las reacciones adversas más graves observadas fueron tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y neutropenia de grado 4.

Los efectos adversos observados con más frecuencia en el grupo de lenalidomida/dexametasona fueron neutropenia (39,4%; grado 4: 5,1%), trombocitopenia (18,4%, grado 3/4: 9,9%), fatiga ( 27,2%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), astenia (17,6%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y exantema (10, 2%), insomnio (26,7%) y debilidad muscular (10,1%). La neutropenia y la trombocitopenia se produjeron principalmente de forma dependiente de la dosis y podrían tratarse con éxito reduciendo la dosis.

### *Síndrome mielodisplásico*

En un estudio de fase III controlado con placebo, 69 pacientes recibieron lenalidomida 10 mg una vez al día y 67 pacientes recibieron placebo.

Las reacciones adversas más graves observadas fueron tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), neutropenia de grado 3-4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3-4.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en el grupo de lenalidomida fueron neutropenia (76,8%; grado 3-4: 75,4%), trombocitopenia (49,3%; grado 3-4: 40,6%), diarrea (37,7%), prurito (27,5%), náuseas (20,3%), fatiga (18,8%), estreñimiento (17,4%), espasmos musculares (17,4%), fiebre (15,9%), nasofaringitis (14,5%), bronquitis (14,5%) y cefalea (14,5%). La neutropenia y la trombocitopenia se produjeron principalmente de forma dependiente de la dosis y podrían tratarse con éxito reduciendo la dosis.

### *Linfoma de células del manto*

En el estudio pivotal de MCL, un total de 134 pacientes recibieron al menos una dosis de Lenalidomida. Las infecciones fueron el tipo más común de evento adverso grave.

La neumonía fue la más común entre las infecciones graves.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron neumonía (14,2%; grado 3-4: 9%), infecciones del tracto respiratorio superior (12,7%), neutropenia (48,5%; grado 3-4: 43,3%), Trombocitopenia (35,8%, grado 3-4: 27,6%), anemia (30,6%; grado 3-4: 11,2%), leucopenia (14,9%; grado 3-4: 6,7%), disminución del apetito (14,2%), hipopotasemia (12,7%; grado 3-4: 2,2%), pérdida de peso (12,7%), tos (28,4%), disnea (17,9%; grado 3-4: 6%), diarrea (31,3%; grado 3-4: 6%), náuseas (29,9%), estreñimiento (15,7%), vómitos (11,9%), erupción cutánea (22,4%; grado 3-4: 1,5%), prurito (17,2%), dolor de espalda (13,4%; grado 3-4: 1,5%), espasmos musculares (12,7%), fatiga (33,6%; grado 3-4: 6,7%), fiebre (23,1%; grado 3-4: 2,2%), edema periférico (15,7%) y astenia (14,2%; grado 3-4: 3%).

### *Linfoma folicular (LF)*

El perfil de seguridad general de lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con linfoma folicular previamente tratado se basa en datos de 146 pacientes en el estudio NHL-007 y 177 pacientes en el estudio NHL-008. Los efectos adversos más graves observados fueron: neutropenia febril (2,7%), embolia pulmonar (2,7%) y neumonía (2,7%).

Los efectos adversos observados con más frecuencia en el grupo de lenalidomida y rituximab fueron neutropenia (58,2%), diarrea (30,8%), leucopenia (28,8%), estreñimiento (21,9%), tos (21,9%) y fatiga (21,9%).

Las reacciones adversas observadas en pacientes con mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, linfoma de células del manto y linfoma folicular se enumeran a continuación por sistema de órganos y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos secundarios se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ); muy raro ( $< 1/10'000$ ).

### Infecciones y enfermedades parasitarias

*Muy frecuentes:* bronquitis (47,4%), nasofaringitis (34,8%), infecciones del tracto respiratorio superior (26,8%), gastroenteritis (22,5%), infecciones neutropénicas (17,9%), neumonía (17, 1%), rinitis (15,0%), sinusitis (14,0%), gripe (13,3%), infecciones del tracto urinario (11,6%).

*Frecuente:* Bacteremia, sepsis, infecciones locales y sistémicas (bacterianas, virales o micosis), celulitis, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio inferior, enterocolitis infecciosa.

*Poco frecuente:* Neumonía atípica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, endocarditis subaguda, herpes oftálmico, herpes zoster, infecciones de oído, candidiasis esofágica, reactivación de virus\* (virus de la hepatitis B o herpes zoster).

*Muy raro:* Leucoencefalopatía multifocal progresiva\*.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

*Muy frecuentes:* Reacción de exacerbación del tumor (13,0%).

*Frecuente:* Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma de células escamosas de piel, carcinoma de células basales, síndrome de lisis tumoral.

*Poco frecuente:* Leucemia aguda de células T.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Muy frecuente:* Neutropenia (79,0%), trombocitopenia (72,3%), linfopenia (52,2%), anemia (43,8%), leucopenia (36,0%), neutropenia febril (17,4%).

*Frecuente:* Pancitopenia.

*Poco frecuente:* Granulocitopenia, anemia hemolítica, coagulación prolongada, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía.

### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuente:* Hipogammaglobulinemia adquirida, angioedema \*, reacción aguda de injerto contra huésped\*.

*Raro:* Anafilaxia\*.

*Desconocido:* Rechazo de trasplante de órganos \*.

*Desordenes endocrinos*

*Frecuente:* Síndrome de Cushing.

*Poco frecuente:* Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, TSH aumentada o disminuida, hirsutismo.

*Trastornos del metabolismo y la nutrición*

*Muy frecuente:* Hipocalcemia (50,0%), disminución del apetito (34,4%), hiponatremia (30,5%), hipopotasemia (29,0%), deshidratación (16,4%), pérdida de peso (13,5%), hiperglucemia (11,7%), hipoglucemia (10,7%).

*Frecuente:* Anorexia, hipomagnesemia, retención de líquidos, aumento de peso, sobrecarga de hierro, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperuricemia.

*Poco frecuente:* Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hipoalbuminemia, caquexia, gota, hiperfosfatemia, aumento del apetito.

*Trastornos psiquiátricos*

*Muy frecuente:* Insomnio (32,8%), Depresión (10,9%).

*Frecuente:* Confusión, alucinaciones, cambios de humor, ansiedad, irritabilidad, somnolencia.

*Poco frecuente:* Trastornos psicóticos, hipomanía, delirios, disminución de la libido, cambios de personalidad, nerviosismo, agresión, pesadillas.

*Trastornos del sistema nervioso*

*Muy frecuente:* Neuropatía periférica (71,8%), alteración del gusto (30,2%), mareos (29,4%), parestesia (22,5%), cefalea (15,4%).

*Frecuente:* Trastorno de la circulación cerebral, síncope, somnolencia, temblores, trastornos de la memoria, neuralgia, disestesia, neuropatía sensorial periférica.

*Poco frecuente:* Insulto cerebral, leucoencefalopatía, trastornos del habla, trastorno de la atención, trastorno del equilibrio, trastorno del movimiento, parestesia oral, hiperactividad psicomotora, anosmia, ataxia, discinesia, disfunción motora, síndrome miasténico.

*Trastornos oculares*

*Muy frecuente:* Visión borrosa (16,0%), cataratas (13,7%).

*Frecuente:* Alteraciones visuales, aumento del lagrimeo, conjuntivitis.

*Poco frecuente:* Ceguera, arteriosclerosis retiniana, trombosis de las venas retinianas, queratitis, irritación ocular, ojos secos.

*Enfermedades del oído y el laberinto*

*Frecuente:* Vértigo.

*Poco frecuente:* Sordera, pérdida de audición, tinnitus, dolor de oído.

*Cardiopatía*

*Frecuente:* Fibrilación auricular, infarto de miocardio\*, insuficiencia cardíaca.

*Poco frecuente:* Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca valvular, aleteo auricular, nervio trigémino ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, edema pulmonar, arritmia.

### *Trastornos vasculares*

*Muy frecuente:* Hipotensión (16,4%), trombosis venosa profunda (10,2%).

*Frecuente:* Hipertensión, rubor, hematoma.

*Poco frecuente:* Colapso circulatorio, isquemia, flebitis.

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

*Muy frecuente:* Disnea (30,5%), tos (29,4%).

*Frecuente:* Embolia pulmonar, disnea, dolor pleurítico, hipoxia, dolor orofaríngeo, epistaxis, rinorrea, disfonía, ronquera, hipo.

*Poco frecuente:* Asma, dolor de pecho.

*Raro:* Neumonitis intersticial.

### *Trastornos del hígado y de la vesícula biliar*

*Muy frecuente:* Pruebas anormales de función hepática, como aumento de la alanina aminotransferasa (ALT; 25,6%), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST; 21,4%) o hiperbilirrubinemia (15,2%); aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (25,2%).

*Frecuente:* Daño a las células hepáticas, hepatotoxicidad, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre.

*Poco frecuente:* Insuficiencia hepática.

*Desconocido:* Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis mixta citolítica / colestásica.

### *Desórdenes gastrointestinales*

*Muy frecuente:* Estreñimiento (56,1%), diarrea (54,5%), náuseas (37,4%), dispepsia (19,1%), vómitos (17,6%), dolor abdominal (14,7%), estomatitis (12,2%), sequedad de boca (11,5%).

*Frecuente:* Obstrucción del intestino delgado, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal superior, flatulencia.

*Poco frecuente:* Sangrado gastrointestinal, colitis, proctitis, disfagia, hemorroides, dolor en la boca, encías sangrantes.

*Raro:* Pancreatitis\*.

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Muy frecuente:* Erupción (31,7%), prurito (27,5%), piel seca (10,6%).

*Frecuente:* Edema facial, eritema, foliculitis, hiperpigmentación, exantema, aumento de la sudoración, caída del cabello, sudores nocturnos.

*Poco frecuente:* Eritema nudoso, urticaria, eccema, hiperqueratosis, fisuras cutáneas, acné, liquen escleroso, reacción de fotosensibilidad, ardor de la piel, descamación de la piel.

*Raro:* Síndrome de Stevens-Johnson\*, necrólisis epidérmica tóxica\*.

*Muy raro:* Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos\*.

### *Enfermedades musculoesqueléticas, del tejido conectivo y de los huesos*

*Muy frecuente:* Espasmos musculares (33,4%), dolor de espalda (33,2%), debilidad muscular (24,4%), calambres musculares (20,1%),

artralgia (19,0%), dolores corporales (17,9%), mialgia (14,9%), dolor musculoesquelético (14,8%), dolor óseo (11,8%), dolor torácico musculoesquelético (11,3%).

*Frecuente:* Miopatía, hinchazón periférica, dolor de cuello.

*Poco frecuente:* Osteonecrosis, atrofia muscular, espondilitis, hinchazón de las articulaciones, rigidez de los músculos esqueléticos, hinchazón local.

*Trastornos del riñón y del tracto urinario*

*Frecuente:* Insuficiencia renal, insuficiencia renal (también aguda), daño renal agudo.

*Poco frecuente:* Micción frecuente, necrosis tubular renal, retención urinaria, síndrome de Fanconi adquirido, incontinencia urinaria.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

*Frecuente:* Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor en los pezones.

Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración

*Muy frecuente:* Fatiga (73,7%), edema periférico (46,6%), astenia (29,7%), fiebre (23,1%).

*Frecuente:* Caída, escalofríos, dolor en el pecho no cardíaco, hematomas, malestar.

*Poco frecuente:* Sed, sensación de frío.

\* = Experiencia después de la aprobación del mercado

Ø Reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, y Eritema Multiforme. Por lo que se recomienda a los prescriptores tener en cuenta estas reacciones serias en piel y se sugiere:

- Descontinuar lenalidomida si aparecen rash cutáneo, y reanudar la terapia solamente después de una evaluación clínica adecuada.

- Descontinuar lenalidomida y no reanudar el tratamiento con lenalidomida si la erupción es exfoliativa, purpúrica o bullae o si sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica

Ø Información importante de seguridad

- Hipersensibilidad: Lenalidomida está contraindicado en cualquier paciente que haya mostrado hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Disfunción renal: Lenalidomida es excretada sustancialmente a través del riñón, de forma que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con disfunción renal. Los pacientes de la tercera edad son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, siendo prudente supervisar o monitorizar la disfunción renal.

- Madres durante la lactancia:

No se tiene conocimiento si lenalidomida es excretada en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas en niños durante la lactancia, se debe tomar en consideración la importancia del medicamento para la madre, al decidir si se suspende la lactancia o el medicamento.

Ø Otros efectos adversos registrados de forma superior o equivalente al 15% de pacientes de MDS por eliminación del cromosoma 5q: diarrea (49%), prurito (42%), Sarpullido (36%), fatiga (31%), estreñimiento (24%), náusea (24%), Nasofaringitis (23%), artralgia (22%), pirexia (21%), dolores de espalda (21%), edema periférico (20%), tos (20%), mareos (20%), jaquecas (20%), calambres musculares (18%), disnea (17%) y faringitis (16%).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono (02) 5002855 ext 201 o al correo electrónico: [farmacovigilanciaecuador@eurofarma.com](mailto:farmacovigilanciaecuador@eurofarma.com)

Av. Simón Bolívar y calle Nayón Centro Corporativo Ekopark, Torre 5, Piso 7  
Teléfono: (593) 2 5002855  
Quito, Ecuador  
[www.eurofarma.com](http://www.eurofarma.com)

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

#### **4.8 Sobredosis**

En los estudios, la toxicidad limitante de la dosis fue principalmente hematológica. En caso de sobredosis, están indicados controles (clínica, laboratorio) y medidas de soporte.

La lenalidomida es ligeramente dializable.

### **5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Código ATC L04AX04

#### **Mecanismo de acción**

La lenalidomida es un derivado de la talidomida y existe como racemato. Tiene propiedades inmunomoduladoras y anti-angiogénicas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Nuveyor® 5 mg cápsula**

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Cápsula: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo N°6.

#### **Nuveyor® 10 mg cápsula**

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Cápsula: gelatina, dióxido de titanio, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo N°5, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C rojo N°40.

#### **Nuveyor® 15 mg cápsula**

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Cápsula: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, colorante FD&C rojo N°40, colorante FD&C azul N°1, colorante FD&C amarillo N°5.

#### **Nuveyor® 25 mg cápsula**

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Cápsula: gelatina, dióxido de titanio, agua purificada, tinta de impresión.

### **6.2 Periodo de validez**

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

### **6.3 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura no mayor de 30°C.

### **6.4 Precauciones especiales de eliminación.**

Al igual que con los citostáticos, se debe tener especial cuidado al manipular y desechar Lenalidomida (ver también “Posología/Uso”).

### **Fabricado por: LOTUS PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

No. 30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou County, Taiwan

### **EN ECUADOR:**

Importado y distribuido por: Eurofarma S.A., Quito- Ecuador

Presentación Comercial: Caja x 21 cápsulas

## **7. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Código ATC

L04AX04

## **Mecanismo de acción**

La lenalidomida es un derivado de la talidomida y existe como racemato. Tiene propiedades inmunomoduladoras y anti-angiogénicas.

La lenalidomida se une a la proteína cereblon intracelular (CRBN). Esto es parte del complejo de ligasa E3 de ubiquitina, que comprende la proteína de unión al daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) 1 (DDB1), Cullin 4 (CUL4) y Roc1. Las ligasas E3 de ubiquitina son responsables de la poliubiquitinación de varias proteínas de sustrato diferentes y pueden explicar los efectos celulares pleiotrópicos observados durante el tratamiento con lenalidomida.

La lenalidomida inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e IL-12 de las células mononucleares estimuladas por lipopolisacáridos (LPS) de la sangre periférica y aumenta la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 en células estimuladas con LPS.

Induce la producción de IL-2 e interferón-1 $\gamma$  (IFN-1 $\gamma$ ) y aumenta la proliferación de las células T y la actividad citotóxica de las células asesinas naturales. La lenalidomida inhibe la proliferación de varias líneas de células tumorales hematopoyéticas.

La combinación de lenalidomida con rituximab aumenta la citotoxicidad mediada por NK, dependiente de anticuerpos y mediada por células (ADCC), la formación de sinapsis inmunes y la apoptosis directa en el linfoma folicular, lo que conduce a un aumento de la actividad antitumoral de la combinación en comparación con la monoterapia.

En modelos de angiogénesis in vitro, la lenalidomida inhibe la angiogénesis al prevenir la formación de microvasos y canales de células endoteliales, así como la migración de células endoteliales. La lenalidomida también inhibe la formación del factor proangiogénico VEGF en las células tumorales de próstata PC-3.

## **Farmacodinámica**

*Estudio QT de electrofisiología cardíaca*

No se observó prolongación del intervalo QTc en voluntarios varones sanos cuando se administró lenalidomida en una dosis única de 10 mg o 50 mg.

## **Eficacia clínica**

*Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados que son elegibles para trasplante*

La eficacia (de acuerdo con los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group, IMWG) y la seguridad de lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (RVd) se evaluaron en dos estudios clínicos multicéntricos de fase 3: PETHEMA GEM2012 e IFM 2009.

### **PETHEMA GEM2012**

El estudio PETHEMA GEM2012 fue un estudio de fase 3, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico en el que se compararon 2 regímenes de acondicionamiento pretrasplante (busulfán-melfalán y MEL200) en pacientes que habían recibido RVd como terapia inicial. Se administró RVd en seis ciclos de 4 semanas (24 semanas). Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral los días 1-21, bortezomib subcutáneo 1,3 mg / m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 40 mg / día por vía oral los días 1-4, 9- 12 de los ciclos repetidos de 28 días. Después de la terapia inicial, los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento con busulfán-melfalán o con MEL200 (aleatorización 1: 1) y un ASZT. Los pacientes también recibieron dos ciclos de tratamiento adicionales (8 semanas) con RVd después del ASZT. Un total de 458 pacientes se inscribieron en el estudio.

En el estudio PETHEMA GEM2012, al final de la terapia inicial con RVd, la tasa  $\geq$  VGPR fue del 67%, la tasa de RC fue del 33% y el 47% (217/458) de los participantes del estudio fueron ERM negativos. De los participantes del estudio con  $\geq$  VGPR, el 64% (196/305) fueron ERM negativos (sensibilidad 10-4). La tasa de  $\geq$  VGPR después del trasplante fue del 75%, la tasa de RC del 44% y el 59% (287/458) de los participantes del estudio fueron ERM negativos. De los participantes del estudio con  $\geq$  VGPR, el 79% (271/344) fueron ERM negativos (sensibilidad 10-4).

### **IFM 2009**

El estudio IFM 2009 fue un estudio multicéntrico abierto, controlado y aleatorizado de fase 3 que comparó RVd con y sin ASZT como terapia inicial en pacientes trasplantables con mieloma múltiple no tratado previamente.

Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral los días 1-14, bortezomib intravenoso 1,3 mg / m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg / día por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los ciclos repetidos de 21 días. RVD se administró como ocho ciclos de 3 semanas (24 semanas) sin ASCT inmediato (brazo A) o como tres ciclos de 3 semanas (9 semanas) antes de ASZT (brazo B). Los pacientes del brazo B también recibieron dos ciclos adicionales de 3 semanas de RVD después de ASZT. Se inscribieron en el estudio un total de 700 pacientes.

En el estudio IFM 2009, la tasa  $\geq$  VGPR al final de la terapia inicial fue del 68% y la tasa de RC fue del 31%. De los participantes del estudio con  $\geq$  VGPR, el 57% (136/237) fueron MRD negativos (sensibilidad 10-4).

Experiencia clínica de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple después de un autotrasplante de células madre

La eficacia y seguridad de lenalidomida se han evaluado en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dos brazos y de fase III de grupos paralelos: CALGB 100104 e IFM 2005-02. El criterio de valoración principal de ambos estudios fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

#### **CALGB 100104**

Se incluyeron en el estudio pacientes entre 18 y 70 años con mieloma múltiple activo que requirieran tratamiento y sin progresión previa tras la terapia inicial.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a la terapia de mantenimiento con lenalidomida o al grupo de placebo dentro de los 90-100 días de ASZT. La dosis de mantenimiento de lenalidomida fue de 10 mg una vez al día los días 1-28 de los ciclos repetitivos de 28 días (aumentada a 15 mg una vez al día si se tolera después de 3 meses) y el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

Se distribuyó aleatoriamente un total de 460 pacientes: 231 pacientes con lenalidomida y 229 pacientes con placebo. Ambos brazos fueron comparables en términos de características demográficas y relacionadas con la enfermedad.

Después de alcanzar un umbral de SLP predefinido, el estudio se desenmascaró en una evaluación intermedia planificada por recomendación del Comité de Seguimiento de Datos. Después del desenmascaramiento, a los pacientes del grupo de placebo se les permitió cambiar al grupo de tratamiento con lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad.

La mediana del tiempo de seguimiento al corte de datos el 1 de febrero de 2016 fue de 81,9 meses. El riesgo de progresión o muerte se redujo en un 39% a favor de la lenalidomida (HR = 0,61, IC del 95% = 0,48-0,76; p <0,001). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 56,9 meses en el grupo de lenalidomida en comparación con 29,4 meses en el grupo de placebo.

En el análisis de SG, el HR observado fue de 0,61 (IC del 95% = 0,46-0,81) para lenalidomida frente a placebo, lo que indica una reducción del 39% en el riesgo de muerte. La mediana de supervivencia global fue de 111,0 meses en el grupo de lenalidomida en comparación con 84,2 meses en el grupo de placebo.

#### **IFM 2005-02**

Se incluyeron en el estudio pacientes que tenían menos de 65 años en el momento del diagnóstico y que habían recibido quimioterapia de dosis alta seguida de ASCT y que al menos habían estabilizado su enfermedad en el momento de la recuperación hematológica.

Dentro de los 6 meses de ASZT, los pacientes fueron asignados al azar a la terapia de mantenimiento con lenalidomida o al grupo de placebo. Después de dos ciclos de consolidación de lenalidomida (25 mg / día en los días 1-21 de un ciclo de 28 días), la dosis de mantenimiento de lenalidomida fue de 10 mg una vez al día (1-28 de un ciclo de 28 días; y se aumentó a 15mg una vez al día si se tolera después de tres meses). El tratamiento se continuó hasta que la enfermedad progresó.

Se distribuyeron aleatoriamente un total de 614 pacientes: 307 pacientes con lenalidomida y 307 pacientes con placebo.

El tratamiento se interrumpió en los 119 participantes restantes del estudio que recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida (duración mínima del tratamiento 27 meses) debido a una distribución desigual observada de SPM.

La mediana del tiempo de seguimiento al corte de datos el 1 de febrero de 2016 fue de 96,7 meses. El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo en un 43% a favor de la lenalidomida (HR = 0,57, IC del 95% = 0,42-0,76;  $p < 0,001$ ). La mediana de SLP fue de 44,4 meses en el grupo de lenalidomida en comparación con 23,8 meses en el grupo de placebo.

En el análisis de SG, la HR observada fue 0,90 (IC del 95% = 0,72-1,13) para lenalidomida frente a placebo. La mediana de supervivencia global fue de 105,9 meses en el grupo de lenalidomida en comparación con 88,1 meses en el grupo de placebo.

Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados que no son elegibles para trasplante

El estudio SWOG S0777 evaluó la adición de bortezomib al tratamiento inicial con lenalidomida y dexametasona como terapia inicial, seguido de un tratamiento continuo con Rd hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que no iban a recibir un trasplante de células madre.

Los pacientes del grupo de tratamiento con lenalidomida, bortezomib y dexametasona (RVd) recibieron lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-14, bortezomib intravenoso 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg/día oral en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los ciclos repetidos de 21 días hasta ocho ciclos de 21 días (24 semanas). Los pacientes del grupo de tratamiento con lenalidomida y dexametasona (Rd) recibieron lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-21 y dexametasona 40 mg/día por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos repetitivos de 28 días para hasta seis ciclos de 21 días (24 semanas). Los pacientes en ambos brazos de tratamiento tomaron continuamente el régimen Rd: lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1-21 y dexametasona 40 mg/día por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos repetidos de 28 días. El tratamiento debía continuarse hasta que la enfermedad progresara.

El criterio de valoración principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Se inscribieron un total de 523 pacientes en el estudio, de los cuales 263 fueron aleatorizados a RVd y 260 a Rd. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la PFS (prueba IRAC, reglas de censura de la EMA), con una fecha de corte de datos del 1 de diciembre de 2016 y un período de seguimiento medio de 60,6 meses para los participantes supervivientes del estudio, mostraron una reducción del 24% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de RVd (HR = 0,76; IC del 95%: 0,62; 0,94). La mediana de la SLP total fue de 41,7 meses (IC del 95%: 33,1; 51,5) en el grupo de RVd versus 29,7 meses (IC del 95%: 24,2; 37,8) en el grupo de Rd.

Se observó una reducción del 28% en el riesgo de muerte en los participantes del brazo de RVd en comparación con el brazo de Rd (HR = 0,72; IC del 95% = 0,56 a 0,94). La mediana de SG fue de 89,1 meses (IC del 95%: 76,1; no evaluable) en el grupo de RVd en comparación con 67,2 meses (IC del 95%: 58,4; 90,8) en el grupo de Rd. La tasa  $\geq$  VGPR también fue más alta en el brazo RVd (58%) que en el brazo Rd (32%).

Experiencia clínica de lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no pueden ser trasplantados

La seguridad y eficacia de lenalidomida se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 brazos, fase III (MM-020) en pacientes que tenían 65 años o más o, si eran menores de 65 años, no se pudo realizar un trasplante de células madre porque se negaron o porque el paciente no pudo disponer de un trasplante de células madre por motivos económicos o de otro tipo. En el estudio (MM-020), se administró lenalidomida más dexametasona (Rd) durante 2 períodos de uso diferentes (es decir, hasta que la enfermedad progresó [brazo Rd] o hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, brazo Rd18]) Se compararon melfalán, prednisona más talidomida (MPT) durante

un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) a uno de los tres brazos de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados por edad ( $\leq 75$  años versus  $> 75$  años), estadio (estadios I y II del ISS versus estadio III) y país. Los pacientes de los brazos Rd y Rd18 tomaron lenalidomida 25 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días. Se tomó dexametasona 40 mg una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial y el régimen de tratamiento para Rd y Rd18 se ajustaron según la edad y la función renal. Los pacientes mayores de 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 anticoagulación profiláctica (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, ácido acetilsalicílico en dosis bajas) durante el estudio.

El criterio de valoración principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Se incluyó un total de 1623 pacientes en el estudio, con 535 pacientes asignados al azar a Rd, 541 pacientes a Rd18 y 547 pacientes a MPT. Las características demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes se equilibraron entre los 3 brazos al inicio del estudio. En general, la enfermedad en los participantes del estudio se encontraba en una etapa avanzada: el 41% de todo el colectivo del estudio tenía ISS en etapa III y el 9% tenía insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [CLCr]  $< 30$  ml/min). La mediana de edad en los 3 brazos fue de 73 años.

La SLP fue significativamente más prolongada con Rd (26,0 meses) que con MPT (21,9 meses): HR de 0,69 (IC del 95%: 0,59-0,80;  $p = 0,001$ ) que indica un 31 % de reducción del riesgo de progresión o muerte. En los dos brazos de tratamiento, las muertes durante el período de estudio contribuyeron en la misma proporción (10%) a la SLP. Hubo una mejora en la mediana del tiempo de SLP de 4,3 meses en el grupo Rd en comparación con el grupo MPT. La tasa de respuesta del mieloma fue significativamente mayor con Rd que con MPT (75,1% frente a 62,3%;  $p < 0,00001$ ), y el 15,1% de los pacientes del grupo Rd tuvieron una respuesta completa en comparación con 9,3% de los pacientes en el grupo de MPT. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses en el grupo Rd y de 2,8 meses en el grupo MPT.

Para el análisis de supervivencia general (SG), la mediana del tiempo de observación para todos los pacientes supervivientes fue de 37,0 meses, con 574 muertes de un 64% (574/896) de los eventos de SG más recientes. La HR observada fue 0,78 a favor de Rd versus MPT (95% CI = 0,64, 0,96; valor  $p$  nominal = 0,01685) con una reducción del 22% en el riesgo de muerte.

Experiencia clínica de lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no tratados que no pueden ser trasplantados

La seguridad y eficacia de lenalidomida se evaluaron en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 3 brazos (MM-015) en pacientes de 65 años o más con creatinina sérica  $< 2,5$  mg / dl. El estudio comparó

lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPR) con o sin monoterapia de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad con la combinación de melfalán más prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 en uno de los tres grupos de tratamiento: grupo de terapia de inducción de MPR + R con la combinación de MPR administrada por vía oral, seguida de lenalidomida como terapia de mantenimiento; grupo de terapia de inducción de MPR + p con la combinación de MPR administrada por vía oral, seguida de la terapia de mantenimiento con un placebo; grupo de terapia de inducción de MPP + p -MPp oral (MP + placebo)- con la combinación de MPP administrada por vía oral (MP + placebo), seguida de terapia de mantenimiento con un placebo (MPP+p).

Según la revisión independiente ciega, la supervivencia libre de progresión fue significativamente más larga para MPR + R que para MPP + p, con un HR de 0.388 (95% CI = 0.274, 0.550), que para MPR + R a una reducción del riesgo del 61% indica progresión de la enfermedad en comparación con MPP + p.

### **Experiencia clínica en pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa**

En dos estudios multicéntricos, aleatorios, controlados con placebo, controlados en grupos paralelos, doble ciego con el mismo diseño (MM-009 en los EE. UU. Y Canadá y MM-010 en Europa, Israel y Australia), 353 y 351 pacientes con mieloma múltiple pretratados con uno o más regímenes de quimioterapia fueron tratados con lenalidomida más dexametasona o con dexametasona.

En un análisis agrupado de ambos estudios, la mediana del tiempo de progresión en los pacientes tratados con lenalidomida / dexametasona fue de 48 semanas (IC del 95%: 41,1; 60,1) y en los pacientes tratados con placebo / dexametasona fue de 20,1 semanas (IC del 95%: 19,9; 20,7). La mediana de duración de la supervivencia libre de progresión fue de 47,3 semanas (IC del 95%: 36,9; 58,4) versus 20,1 semanas (IC del 95%: 18,1; 20,3). El tiempo de supervivencia global para lenalidomida / dexametasona fue 90,3 vs. 80,2 semanas,  $p = 0,015$ , significativamente más alto (los pacientes en el brazo de placebo pudieron cambiar a Verum después de la progresión o después del desenmascaramiento; 50% fueron tratados con lenalidomida / dexametasona). La duración media del tratamiento fue de 28,1 semanas (min: 0,1; máx.: 110,7).

### **Experiencia clínica en síndrome mielodisplásico**

En un estudio de fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo (MDS-003 en Alemania y EE. UU.), 120 pacientes con dependencia confirmada de transfusión de glóbulos rojos sobre la base de un SMD de riesgo bajo o intermedio I con una anomalía de la delección citogenética 5q con o sin otras anomalías

citogenéticas tratadas con lenalidomida 10 mg. La duración media de la terapia fue de 52,5 semanas. La tasa de independencia transfusional (> 56 días) fue del 62,8%. El aumento medio de hemoglobina fue de 5,9 g/dl. La mediana de duración de la respuesta fue de 97 semanas. Se observó una respuesta citogenética marcada en el 34,6% de los pacientes y una respuesta citogenética menos marcada en el 38,5% de los pacientes.

En un estudio de fase III multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos (MDS-004 en Europa e Israel), 138 pacientes con dependencia confirmada de transfusión de glóbulos rojos sobre la base de un MDS 1 de riesgo bajo o intermedio con una anomalía de delección citogenética 5q Sin más anomalías citogenéticas, tratamiento aleatorizado con lenalidomida 10 mg, lenalidomida 5 mg o placebo. La duración de la fase doble ciego fue de 16 a 52 semanas. La tasa de independencia transfusional (> 182 días) en el grupo de 10 mg fue del 56,1%. Las tasas de independencia transfusional correspondientes en los grupos de 5 mg y placebo fueron del 41,3% y el 5,9%, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta en el grupo de 10 mg fue de 106 semanas; En los grupos de 5 mg y placebo, sin embargo, no se pudo determinar. Se encontró una respuesta citogenética clara o menos pronunciada en 24,0% y 17,1% (10 mg); 10,9% y 6,5% (5 mg), respectivamente; y 0% y 0% (placebo) de los pacientes, respectivamente.

La tasa de independencia de la transfusión (> 56 días) en el grupo de 10 mg fue del 61,0%, con un aumento medio de hemoglobina de 6,3 g / dl. Las tasas de independencia transfusional correspondientes y los aumentos de hemoglobina en los grupos de 5 mg y placebo fueron 50,0% y 7,8% y 5,1 g/dL y 2,3 g/dL, respectivamente.

### **Experiencia clínica en linfoma de células del manto**

MCL-001 fue un estudio de fase 2, multicéntrico, no controlado, en monoterapia con lenalidomida destinado a evaluar la seguridad y eficacia de lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto que fueron tratados con bortezomib o un bortezomib. - ha ocurrido una recaída o que fueron refractarios a este tratamiento. En el estudio solo se incluyeron pacientes con translocación probada o sobreexpresión de ciclina, así como pacientes que no son elegibles para un trasplante de células madre. Se administró lenalidomida en los días 1 a 21 de los ciclos de tratamiento repetidos de 28 días hasta que se produjo una progresión o una toxicidad inaceptable o se retiró el consentimiento.

El requisito previo para participar en el estudio era que los pacientes ya habían sido tratados previamente con una antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y bortezomib solos o en combinación.

Se incluyeron pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANZ)  $\geq$  1.500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento de plaquetas  $\geq$  60.000 células/mm<sup>3</sup>, SGOT / AST o SGPT / ALT en suero  $<$ 3,0 x LSN (límite superior normal), excepto

por Evidencia documentada de afectación hepática por linfoma, bilirrubina total en suero  $<1,5 \times \text{LSN}$  excepto en el síndrome de Gilbert o afectación hepática documentada por linfoma, y depuración de creatinina calculado (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault)  $>30 \text{ ml/min}$ .

Los criterios de valoración principales de eficacia para el estudio MCL-001 fueron la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta (DOR). La siguiente tabla proporciona una descripción general de los resultados de eficacia para la población ITT (Intent to Treat) de acuerdo con los hallazgos del IRC (Comité de Revisión Independiente). El tiempo medio de respuesta fue de 2,2 meses (1,7 a 13,1 meses). La mediana de supervivencia global fue de 19,0 meses (IC del 95%: 12,5; 22,9 meses). La supervivencia libre de progresión en toda la población del estudio fue de 3,95 meses.

Evaluación de la tasa de respuesta (N = 134)	N (%)	95% CI
Tasa de respuesta global	37 (28)	(20,2; 36,0)
(IWRC) (CR+CRu+PR)		
Remisión completa (CR+CRu)	10 (7)	(3,6; 13,3)
CR	2 (1)	
CRu	8 (6)	
Remisión parcial (PR)	27 (20)	
Enfermedad estable (SD)	39 (29)	

Duración de las remisiones (Mes)	Mediana	95% CI
Duración de la respuesta global (CR + CRu + PR) N = 37	16,6	(7,7; 26,7)

En el estudio MCL-002, se observó un aumento visible general de muertes en 20 semanas en el grupo de lenalidomida del 13% (22/170) frente al 7% (6/84) en el grupo de control en la población ITT. En pacientes con una alta carga tumoral, las cifras correspondientes fueron 20% (16/81) y 7% (2/28).

### **Experiencia clínica en linfoma folicular**

#### **NHL-007**

El estudio CC-5013-NHL-007 (AUGMENT) es un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Se investigó la eficacia y seguridad de lenalidomida en combinación con rituximab (R2) versus rituximab más placebo en pacientes con linfoma indolente en recaída/refractario.

Un total de 358 pacientes de al menos 18 años con FL grado 1, 2 o 3A (N = 295) o linfoma de células marginales confirmado histológicamente (MZL) fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1. Los pacientes habían recibido previamente al menos una quimioterapia sistémica, inmunoterapia o inmun-quimioterapia. Los pacientes deben haber recibido al menos 2 dosis previas de rituximab y no se les permitió ser refractarios a rituximab.

La lenalidomida se administró en una dosis oral de 20 mg una vez al día durante los primeros 21 días de ciclos de tratamiento repetidos de 28 días, durante 12 ciclos o hasta que se produjera una toxicidad inaceptable. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días desde el ciclo 2 hasta el ciclo 5 inclusive.

El criterio de valoración principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en el brazo R2 en pacientes con LF (39,4 meses; IC del 95%: 25,1; NE) que en el brazo de control (13,8 meses; IC del 95%: 11,2; 16,0); el riesgo de recurrencia se redujo en un 60% (HR 0,40; IC del 95%: 0,29; 0,55). El resultado del criterio de valoración principal fue clínica y estadísticamente significativo.

Además, los pacientes con LF en el brazo R2 muestran una tasa de respuesta general (ORR) más alta (ORR 80,3%; IC del 95%: 72,9; 86,4) en comparación con la monoterapia con rituximab (ORR 55,4; IC del 95%: 47,0; 63,6). La mediana del tiempo de respuesta fue de 36,6 meses en el brazo R2 y de 15,5 meses en el brazo de control. La mortalidad, medida como la tasa de supervivencia general (SG) después de 2 años, se redujo en un 55% (HR 0,45; IC del 95%: 0,22; 0,92) en el brazo R2, es decir, 94,8 vivió después de 2 años. % de pacientes en el brazo R2 en comparación con 85,8% de pacientes en monoterapia con rituximab.

#### **NHL-008**

El estudio NHL-008 es un estudio de fase 3 abierto y aleatorizado en pacientes (N = 232) con FL en recaída o refractario (grado 1-3B), MZL o MCL.

A diferencia del estudio NHL-007, el estudio NHL-008 incluyó pacientes refractarios al rituximab, es decir, que no respondieron al tratamiento o que recayeron en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab, o que recibieron rituximab y rituximab fueron refractarios a la quimioterapia.

Después de una fase inicial de tratamiento conjunto con rituximab + lenalidomida (R2) durante 12 ciclos, los pacientes fueron aleatorizados para la terapia de mantenimiento posterior con el fin de recibir la terapia de combinación R2 (o después del ciclo 18 en monoterapia opcional con lenalidomida) o en monoterapia con rituximab.

Durante el tratamiento de inducción, se administró lenalidomida a una dosis de 20 mg los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta que se observó una toxicidad inaceptable o se retiró el consentimiento para participar en el estudio. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m<sup>2</sup> por semana en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días (ciclos 3, 5, 7, 9 y 11) durante un máximo de 12 ciclos de tratamiento. El criterio principal de valoración de la eficacia de la fase de inducción del estudio fue la tasa de respuesta global (TRO) utilizando los criterios de respuesta modificados del Grupo de Trabajo Internacional (IWGRC) de 1999. Los presentes resultados se basan en el análisis intermedio de la fase de tratamiento R2 inicial.

Después de la fase de inducción de 12 ciclos, la ORR de todos los participantes del estudio con FL (n = 148) fue del 70,3%; Los pacientes refractarios al rituximab (N = 60) tuvieron una TRO del 58,3%, mientras que los pacientes no refractarios al rituximab (N = 88) tuvieron una TRO del 79,3%.

## **Farmacocinética**

### ***Absorción***

La lenalidomida se absorbe rápidamente con una T<sub>max</sub> de 1 hora. La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 70%. La farmacocinética de lenalidomida es proporcional a la dosis.

Cuando se administra al mismo tiempo que una comida rica en grasas, el grado de absorción se reduce en voluntarios sanos, de modo que hay una disminución de aproximadamente un 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la C<sub>max</sub> en plasma.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que la tasa de absorción oral de lenalidomida en pacientes con MCL es comparable a la observada en pacientes con MM o MDS.

### ***Distribución***

La unión de lenalidomida a las proteínas plasmáticas es baja (<30%). No se ha investigado si lenalidomida atraviesa la barrera hematoencefálica.

Tras la administración de una dosis diaria de 25 mg, la lenalidomida se excreta en el semen (<0,01% de la dosis). Tres días después de suspender el fármaco, la lenalidomida ya no es detectable en el semen de voluntarios sanos.

## ***Metabolismo***

El metabolismo de la lenalidomida es bajo y no se produce a través de las enzimas de fase I. El componente principal que se encuentra en la sangre in vivo de los seres humanos es la lenalidomida inalterada. Se identificaron 5-hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida como metabolitos, cada uno de los cuales alcanzó menos del 5% de los niveles en sangre del compuesto original.

## ***Eliminación***

Aproximadamente dos tercios de la dosis de lenalidomida se eliminan sin cambios por los riñones.

La depuración renal de lenalidomida excede la tasa de filtración glomerular; por lo tanto, la lenalidomida se secreta activamente, al menos hasta cierto punto.

En las dosis terapéuticas (hasta 25 mg/día), la vida media en plasma es de aproximadamente 3 horas en voluntarios sanos y de entre 3 y 5 horas en pacientes.

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan el día 4. No hay acumulación con dosis múltiples.

## ***Cinética de grupos especiales de pacientes***

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

La lenalidomida se elimina principalmente como principio activo inalterado por filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis única de 25 mg, el AUC aumenta en un 25% en la insuficiencia renal leve (ClCr 80-50 ml / min), en la insuficiencia renal moderada (ClCr 50-30 ml / min) el AUC se triplica y en la insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml / min) y / o insuficiencia renal que requirió diálisis (período de interdiálisis) aumentaron de 4 a 5 veces. La vida media de eliminación se prolonga 3 veces hasta 9-10 horas en insuficiencia renal moderada.

## ***Disfunción hepática***

Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con función hepática levemente alterada (N = 16, bilirrubina total > 1,0 a  $\leq 1,5 \times$  LSN o AST > LSN) y mostraron que la función hepática levemente alterada no afectó la disposición a lenalidomida. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

## ***Datos Preclínicos***

### ***Toxicidad a corto / largo plazo***

La lenalidomida tiene un bajo potencial de toxicidad aguda; en roedores, las dosis letales más bajas después de la administración oral fueron más de 2.000 mg/kg. La administración a largo plazo de lenalidomida resultó en la mineralización de la pelvis renal en ratas, más notablemente en hembras. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para ratas se estima en menos de 75 mg/kg y, según el AUC, es aproximadamente 25 veces mayor que la exposi-

ción humana diaria a una dosis de 25 mg/día. En los monos, las dosis orales repetidas dieron como resultado una disminución dependiente de la dosis en los recuentos de neutrófilos; este efecto se debe al efecto farmacodinámico del ingrediente activo. Dosis orales repetidas de 4 y 6 mg / kg a monos durante un período de hasta 20 semanas provocaron mortalidad y toxicidad considerable (pérdida de peso significativa, disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas, hemorragia de múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia del Tejido linfático y médula ósea). La administración de 1 y 2 mg / kg / día durante 52 semanas dio como resultado cambios en el contenido celular de la médula ósea, una ligera disminución en la proporción de células mieloides a eritroides y atrofia tímica en monos. A 1 mg / kg / día, se observó una ligera supresión del recuento de glóbulos blancos. El NOAEL fue de 1 mg / kg / día. La exposición AUC a esta dosis corresponde a la exposición terapéutica humana a 25 mg / día.

#### Mutagenicidad/Carcinogenicidad

Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutaciones bacterianas, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias en hámsteres sirios) e in vivo (prueba de micronúcleos en ratas) no mostraron efectos relacionados con los fármacos, ni a nivel genético ni cromosómico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

#### Toxicidad reproductiva

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo (toxicidad embriofetal/teratogenicidad) en ratas, conejos y monos. En un estudio en monos, se administró lenalidomida en dosis de hasta 4 mg/kg /día. Los resultados del estudio muestran que la administración de lenalidomida a monas preñadas resultó en malformaciones en la descendencia que eran comparables a las malformaciones de talidomida.

En conejos que recibieron dosis orales de 3, 10 y 20 mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo a dosis de 10 y 20 mg/kg/día se caracterizó por una ligera reducción del peso corporal de los fetos, pérdidas posimplantación más frecuentes (reabsorciones tempranas y tardías y muertes intrauterinas), así como hallazgos externos macroscópicos en los fetos, asociados con morbilidad y efectos farmacotóxicos de la lenalidomida (decoloración púrpura de la piel en todo el cuerpo). Con 10 mg y 20 mg/kg/día, se observaron cambios en los tejidos blandos y el esqueleto en los fetos, pero estos son típicos de la cepa de conejo utilizada. Los NOAEL maternos y de desarrollo para lenalidomida en conejos fueron de 3 mg/kg/día.

Como se sabe a partir de estudios previos de talidomida en ratas, un estudio de desarrollo embriofetal en ratas tampoco mostró efectos teratogénicos después de dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg/ día. Las dosis de 100, 300 o 500 mg/kg/día mostraron una toxicidad materna mínima, incluida una ligera reducción temporal en la ganancia de peso corporal promedio y el consumo de alimentos.

✓ **Aprobado**