



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-109853508-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-109853508-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg – 25 mg; aprobada por Certificado N° 54.360.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS,

LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg – 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: Prospecto 20 mg: IF-2020-02124117-APN-DERM#ANMAT – Prospectos 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg: IF-2020-02123922-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento Inf. Pacientes 20 mg: IF-2020-02124284-APN-DERM#ANMAT – Inf. Pacientes 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg: IF-2020-02124426-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.360, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-109853508-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.11 15:21:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.11 15:21:18 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

REVLIMID® LENALIDOMIDA Cápsulas 20mg

Venta Bajo receta archivada

Las cápsulas de REVLIMID® de 20mg se suministrarán bajo las condiciones del "Programa de Minimización de Riesgos".

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Las cápsulas de 20 mg contienen:

Lenalidomida.....20 mg

Excipientes: lactosa anhidra 244.5 mg, celulosa microcristalina 120.5 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 4 mg, índigo carmín (E 132) 0.0426mg, gelatina 94.12 mg, dióxido de titanio (E 171) 1.7555 mg, dióxido de hierro amarillo 0.0811 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas, análogo de la talidomida
Código ATC: L04 AX04

INDICACIONES

Mieloma múltiple

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM).

REVLIMID está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

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

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.

Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

Síndromes mielodisplásicos

REVLIMID está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

Linfoma de células del manto

REVLIMID está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) cuya

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firm.: KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 4 de 328

enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.

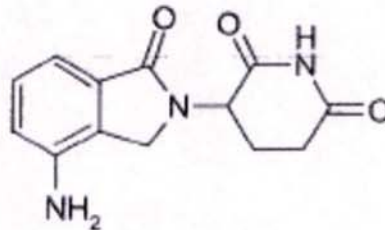
Limitaciones de uso

- REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

DESCRIPCIÓN

REVLIMID, un análogo de talidomida, es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas. El nombre químico es 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl) piperidina-2,6-diona y tiene la siguiente estructura química:

Estructura Química de Lenalidomida



La fórmula empírica para lenalidomida es $C_{13}H_{13}N_3O_3$, y el peso molecular en gramos es 259,3.

Lenalidomida es un polvo sólido de color blancuzco a amarillo pálido. Es soluble en mezclas de solvente orgánico/agua, y solventes acuosos buffer. Lenalidomida es más soluble en solventes orgánicos y soluciones de pH bajo. La solubilidad fue significativamente menor en buffers menos ácidos, variando entre 0,4 y 0,5 mg/mL. Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y puede existir como las formas óptimamente activas S(-) y R(+), y se produce como una mezcla racémica con una rotación óptica neta de cero.

REVLIMID® está disponible en cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg para administración oral. Cada cápsula contiene lenalidomida como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. La carcasa de las cápsulas de 5 mg y 25 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 10 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, óxido de hierro amarillo, y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 15 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, y tinta negra.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomodulatorias, antiangiogénicas y antineoplásicas. Las actividades celulares de lenalidomida están mediadas a través de su cereblon objetivo, un componente de un complejo enzimático de ubiquitina ligasa E3 anillo cullin. In vitro, en presencia de la droga, las proteínas sustrato (incluyendo Aiolos, Ikaros y CK1 α) están dirigidas a la ubiquitinación y posterior degradación que conduce a efectos citotóxicos directos e inmunomoduladores. La lenalidomida inhibe la

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

proliferación e induce la apoptosis de determinadas células tumorales hematopoyéticas incluyendo MM, linfoma de células de manto y síndromes mielodisplásicos *in vitro* por delección del 5q. La lenalidomida provoca una demora en el crecimiento del tumor en algunos modelos de tumores hematopoyéticos no clínicos *in vivo*, que incluyen el MM. Las propiedades inmunomoduladoras de lenalidomida incluyen una cantidad incrementada y la activación de linfocitos T y de las células asesinas naturales (NK), el aumento de números de células NKT dando lugar a la citotoxicidad celular directa y reforzada dependiente de anticuerpos mediados por células (ADCC) a través de la secreción aumentada de interleukina-2 e interferón gamma, cantidades incrementadas de células NKT y la inhibición de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por monocitos. En las células de MM, la combinación de lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación de células y la inducción de apoptosis.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de lenalidomida en el intervalo QTc en 60 hombres sanos en un estudio, riguroso de QT. A una dosis dos veces superior a la dosis máxima recomendada, lenalidomida no prolongó el intervalo QTc. El límite superior más grande del IC bilateral del 90 % de las diferencias entre lenalidomida y el placebo fue menor a 10 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de dosis únicas y múltiples de REVLIMID en pacientes con MM o SMD, las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron entre 0,5 y 6 horas después de la dosis. La disposición farmacocinética de dosis únicas y múltiples de lenalidomida es lineal con los valores de AUC y C_{max} que se incrementan proporcionalmente con la dosis. La administración de dosis múltiples de REVLIMID a la dosis recomendada no tiene como resultado acumulación del fármaco. La administración de una dosis única de 25 mg de REVLIMID con una comida rica en materia grasa en sujetos sanos reduce el grado de absorción, con una disminución aproximada del 20% en el AUC y una disminución del 50% en la C_{max} . En los ensayos clínicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de REVLIMID, el fármaco se administró sin considerar la ingesta de alimentos. REVLIMID puede administrarse con o sin alimentos.

La absorción oral de lenalidomida en pacientes con MCL es similar a la observada en pacientes con MM o SMD.

Distribución

La unión *in vitro* de [^{14}C]-lenalidomida a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 30%. Lenalidomida está presente en el semen a las 2 horas (1379 ng/eyaculado) y a las 24 horas (35 ng/eyaculado) de la administración de REVLIMID 25 mg diarios.

Eliminación

La semivida media de lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, MDS o MCL.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
RESPONSABLE
M.N. 11562 - M.P. 14120
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Metabolismo

Lenalidomida tiene un metabolismo limitado. Lenalidomida sin metabolizar es el componente predominante en circulación en humanos. Dos son los metabolitos identificados, 5-hidroxi-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida; cada uno constituye menos del 5% de los niveles circulantes totales de droga.

Excreción

La eliminación es principalmente renal. Después de la administración única por vía oral de [¹⁴C]-lenalidomida (25 mg) a sujetos sanos, aproximadamente el 90% y el 4% de la dosis radioactiva se eliminó dentro de los diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radioactiva se excretó como lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas. Hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida representó el 4,6% y el 1,8% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular.

La semivida media de lenalidomida es 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, SMD o MCL.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal: Ocho sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr) de 50 a 79 ml / min calculados con Cockcroft-Gault), 9 sujetos con insuficiencia renal moderada (CLcr de 30 a 49 ml / min), 4 sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml / min), y 6 pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requirieron diálisis se les administró una sola dosis de 25 mg de REVLIMID. Tres sujetos sanos de edad similar con función renal normal (CLcr > 80 ml / min) también recibieron una dosis única de 25 mg de REVLIMID. Cuando la CLcr disminuyó, la vida media aumentó y el aclaramiento de la droga disminuyó linealmente. Los pacientes con insuficiencia moderada y grave tuvieron un aumento de 3 veces la vida media y una disminución de 66% a 75% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Los pacientes en hemodiálisis (n = 6) tuvieron un aumento aproximado de 4,5 veces en la vida media y una disminución del 80% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 30% de la droga en el cuerpo se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID en pacientes con insuficiencia renal basándose en el valor CLcr (*ver Posología y Administración*).

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el límite superior normal (ULN) o cualquier aspartato transaminasa mayor que la ULN) no influyó en la disposición de la lenalidomida. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Otros Factores Intrínsecos: La edad (39 a 85 años), el peso corporal (33 a 135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, MDS o MCL) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de una dosis individual o múltiple de dexametasona (40 mg) no tuvo un efecto clínico en la farmacocinética de dosis múltiple de REVLIMID (25 mg).

La coadministración de REVLIMID (25 mg) después de dosis múltiples de un inhibidor de la P-gp tal como quinidina (600 mg dos veces/día) no aumentó significativamente la Cmax o la AUC de lenalidomida.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
Escriba KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

La coadministración del inhibidor de la P-gp y del sustrato temsirolimus (25 mg) con REVLIMID (25 mg) no alteró significativamente la farmacocinética de lenalidomida, temsirolimus o sirolimus (metabolito del temsirolimus).

Estudios *in vitro* demostraron que REVLIMID es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). REVLIMID no es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama humano (BCRP), de los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, de transportadores de anión orgánico (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido 1B1 de transporte de anión orgánico (OATP1B1), transportadores de catión orgánico (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de toxina de extrusión y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y transportadores nuevos de catión orgánico (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de P-GP, bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, u OCT2. Lenalidomida no inhibe o induce las isoenzimas CYP450. La lenalidomida tampoco inhibe la formación de la glucuronidación de bilirrubina en los microsomas de hígado humano con UGT1A1 genotipado como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma Multiple

Ensayo clínico abierto, aleatorizado, en pacientes con MM recientemente diagnosticado:

Se realizó un ensayo aleatorizado, de centros múltiples, abierto, de 3 ramas de 1.623 pacientes para comparar la eficacia y la seguridad de REVLIMID y dosis baja de dexametasona (Rd) administrado por 2 duraciones de tiempo diferentes a melfalán, prednisona y talidomida (MPT) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no eran candidatos para trasplante de células madre (SCT). En la primera rama del estudio, se administró Rd de forma continua hasta progresión de la enfermedad [rama Rd Continuous]. En la segunda rama, se administró Rd por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, rama Rd18]. En la tercera rama, se administró melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). A los fines de este estudio, un paciente que tenía < 65 años de edad no era candidato para un SCT si el paciente se negaba a someterse a terapia de SCT o el paciente no tenía acceso al SCT debido al costo o a otros motivos. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización por edad (≤ 75 vs. >75 años), etapa (etapas I y II de ISS vs. etapa III) y país.

Los pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 recibieron REVLIMID 25 mg una vez por día los Días 1 a 21 de ciclos de 28 días. Se administró dexametasona 40 mg una vez por día los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona fue de 20 mg por vía oral una vez por día los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis inicial y los regímenes para Rd Continuous y Rd18 se ajustaron de acuerdo con la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica, siendo la aspirina la utilizada con mayor frecuencia.

Las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban balanceadas entre las 3 ramas. En general, los pacientes del estudio tenían enfermedad en etapa avanzada. De la población total del estudio, la mediana de la edad fue 73 en las 3 ramas, con el 35% de los pacientes totales > 75 años de edad; el 59% tenía etapa ISS I/II; el 41% tenía etapa ISS III; el 9% tenía insuficiencia renal severa (clearance de creatinina [CLcr] < 30 ml/min); 23% tenía insuficiencia renal moderada (CLcr > 30 a 50 ml/min;

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 328

CO. DIRECTORA TÉCNICA
PRODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

44% tenía insuficiencia renal leve (CLcr > 50 a 80 ml/min). En cuanto al estado funcional según ECOG, el 29% tenía Grado 0, el 49% tenía Grado 1, el 21% Grado 2, y 0,4% ≥ Grado 3.

El criterio de valoración de eficacia primaria, Supervivencia libre de progresión (PFS), se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de la progresión de la enfermedad según determinó el Comité independiente de adjudicación de respuesta (IRAC), en base a los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre mieloma múltiple (IMWG) o muerte por cualquier causa, lo que se produjera primero durante el estudio hasta el final de la fase de seguimiento de PFS. Para el análisis de eficacia de todos los criterios de valoración, la comparación primaria fue entre las ramas Rd Continuous y MPT. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla a continuación. La PFS fue significativamente más prolongada con Rd Continuous que con MPT: HR 0,72 (IC del 95%: 0,61-0,85 p <0,0001). Un menor porcentaje de sujetos en la rama Rd Continuous en comparación con la rama MPT tuvo eventos de PFS (52% vs. 61%, respectivamente). La mejoría en la mediana del tiempo de PFS en la rama Rd Continuous en comparación con la rama MPT fue de 4,3 meses. La tasa de respuesta del mieloma fue mayor con Rd Continuous en comparación con MPT (75,1% vs. 62,3%); con una respuesta completa en 15,1% de los pacientes en la rama Rd Continuous vs. 9,3% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses en la rama Rd Continuous vs. 2,8 meses en la rama MPT.

Para el análisis intermedio de sobrevida total (OS), con corte de datos el 3 de marzo de 2014, la mediana del tiempo de seguimiento para todos los pacientes sobrevivientes es de 45,5 meses, con 697 eventos de muerte, lo que representa el 78% de los eventos preespecificados necesarios para el análisis final planificado de sobrevida total (697/896 de los eventos de OS finales). La HR de la OS observada fue 0,75 para Rd Continuous vs. MPT (IC del 95% = 0,62; 0,90).

Tabla 1: Resumen de resultados clínicos – Estudio MM-020 (población con intención de tratar- ITT-)

	Rd Continuous (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS - IRAC (meses)^a			
Cantidad de eventos PFS	278 (52,0)	348 (64,3)	334 (61,1)
Mediana ^a del tiempo PFS, meses (IC 95%) ^b	25,5 (20,7, 29,4)	20,7 (19,4, 22,0)	21,2 (19,3, 23,2)
HR [IC 95%] ^c ; valor de p ^d			
Rd Continuous vs. MPT	0,72 (0,61, 0,85); <0,0001		
Rd Continuous vs. Rd18	0,70 (0,60, 0,82)		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,89, 1,20)		
Sobrevida total (meses)^a			
Cantidad de eventos de muerte	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
Mediana ^a del tiempo OS, meses (95% CI) ^b	58,9 (56,0, NE) ^f	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 9 de 328

KARINA FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.C. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

	Rd Continuous (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
HR [IC 95%] ^c			
Rd Continuous vs. MPT	0,75 (0,62, 0,90)		
Rd Continuous vs. Rd18	0,91 (0,75, 1,09)		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69, 0,99)		
Tasa de respuesta^e - IRAC, n (%)^e			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta total: CR, VGPR, o PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

CR = respuesta completa; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; IRAC = Comité independiente de adjudicación de respuesta; M = melfalán; NE = no estimable; OS = sobrevida total; P = prednisona; PFS = sobrevida libre de progresión; PR = respuesta parcial; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida; VGPR = respuesta parcial muy buena; vs = versus.

^a La mediana se basa en el estimado de Kaplan-Meier.

^b El intercalo de confianza del 95% (IC) acerca de la mediana.

^c En base al modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo relacionadas con las ramas de tratamiento indicadas.

^d El valor de p se basa en la prueba de log-rank no estratificada de las diferencias de la curva de Kaplan-Meier entre las ramas de tratamiento indicadas.

^e Mejor evaluación de respuesta durante la fase de tratamiento del estudio

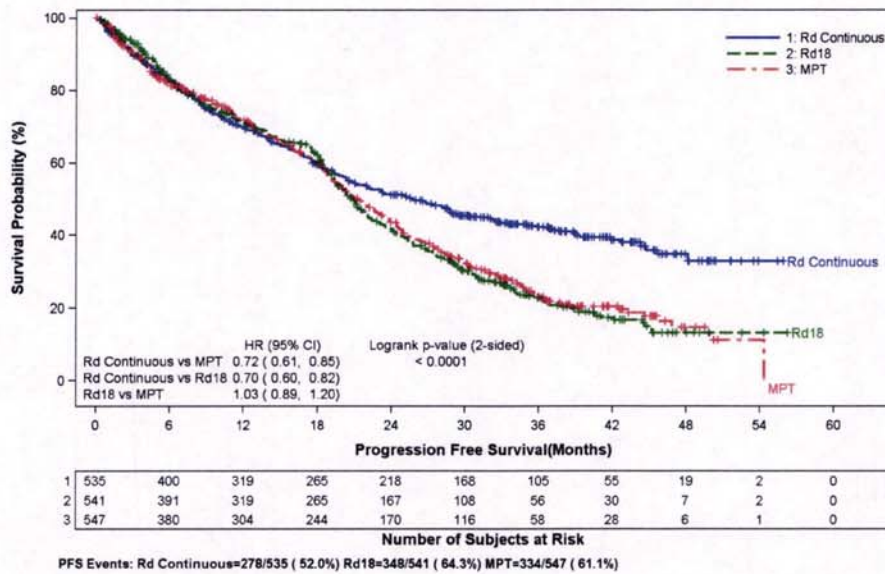
^f Incluye pacientes sin datos de evaluación de respuesta o cuya única evaluación fue "respuesta no evaluable".

^g Fecha de corte de datos = 24 de mayo de 2013.

^h Fecha de corte de datos = 3 de marzo de 2014.

Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión según evaluación del IRAC (población ITT) entre ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT

Fecha de corte: 24 de mayo de 2013



IC = intervalo de confianza; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; IRAC = Comité independiente de adjudicación de respuesta; M = melfalán; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Farm. KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

	Estudio de Mantenimiento 1		Estudio de Mantenimiento 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
Edad (años)				
Promedio	58.0	58.0	57.5	58.1
(Min, max)	(29.0, 71.0)	(39.0, 71.0)	(22.7, 68.3)	(32.3, 67.0)
Sexo, n (%)				
Masculino	121 (52)	129 (56)	169 (55)	181 (59)
Femenino	110 (48)	100 (44)	138 (45)	126 (41)
Etapa ISS al momento del diagnóstico, n (%)				
Etapa I o II	120 (52)	131 (57)	232 (76)	250 (81)
<i>Etapa I</i>	62 (27)	85 (37)	128 (42)	143 (47)
<i>Etapa II</i>	58 (25)	46 (20)	104 (34)	107 (35)
Etapa III	39 (17)	35 (15)	66 (21)	46 (15)
Faltante	72 (31)	63 (28)	9 (3)	11 (4)
CrCl en el Post-auto-HSCT, n (%)				
< 50 mL/min	23 (10)	16 (7)	10 (3)	9 (3)
≥ 50 mL/min	201 (87)	204 (89)	178 (58)	200 (65)
Faltante	7 (3)	9 (4)	119 (39)	98 (32)

Tabla 2: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad - Estudios de mantenimiento 1 y 2

Fecha de corte de datos = 1° de marzo de 2015.

El criterio principal de valoración de la eficacia de ambos estudios fue la PFS definida desde la aleatorización a la fecha de progresión o muerte, lo que tuvo lugar primero; los estudios individuales no fueron impulsados para un criterio de valoración de la supervivencia general. Ambos estudios fueron desenmascarados por las recomendaciones de sus respectivos comités de monitoreo de datos y después de superar los umbrales respectivos para los análisis provisionales preestablecidos de PFS. Después del desenmascaramiento, los pacientes siguieron siendo monitoreados como antes. Se permitió a los pacientes en el grupo placebo del Estudio de Mantenimiento 1 cruzarse para recibir REVLIMID antes de la progresión de la enfermedad (76 pacientes [33%] cruzaron a REVLIMID); a los pacientes en el Estudio de Mantenimiento 2 no se les recomendó cruzar. Los resultados de la eficacia se resumen en la siguiente tabla. En ambos estudios, el análisis primario de la PFS al momento de desenmascaramiento fue significativamente más largo con REVLIMID comparado con placebo: el Estudio de Mantenimiento 1 HR 0,38 (IC del 95%: 0,27-0,54 p<0,001) y el Estudio de Mantenimiento 2 HR 0,50 (IC del 95%: 0,39- 0,64 p<0,001). Para ambos estudios, la PFS se actualizó con una fecha de corte el 1° de marzo de 2015, como se muestra en la tabla y los siguientes gráficos de Kaplan Meier. Con un seguimiento más prolongado (promedio 72,4 y 86,0 meses, respectivamente), los análisis actualizados de la PFS para ambos estudios continúan mostrando una ventaja de la PFS para REVLIMID comparado con placebo: el Estudio de Mantenimiento 1 HR 0,38 (IC del 95%: 0,28-0,50) con la PFS promedio de 68,6 meses y el Estudio de Mantenimiento 2 HR 0,53 (IC del 95%: 0,44-0,64) con una PFS promedio de 46,3 meses.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMATES

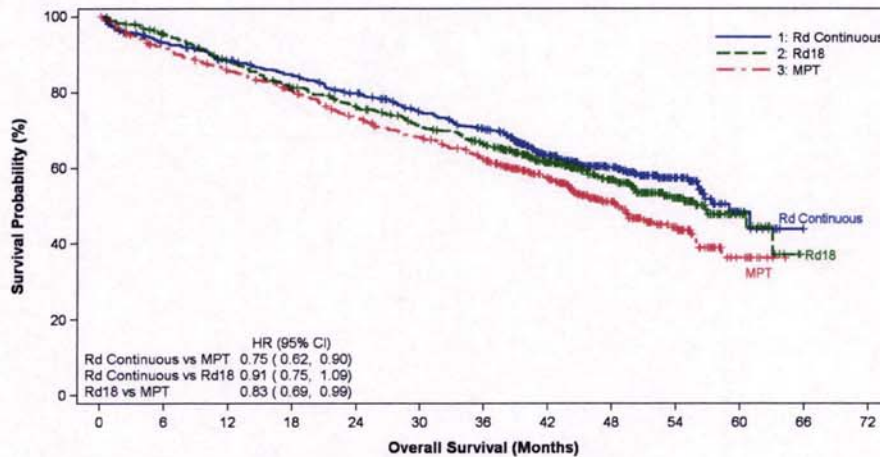
Co. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 13 de 328

El análisis descriptivo de los datos de la OS (supervivencia general, por sus siglas en inglés) con fecha de corte el 1º de febrero de 2016 se proporciona en la Tabla 3. El tiempo promedio de seguimiento fue de 81,6 y 96,7 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y el Estudio de Mantenimiento 2, respectivamente. La OS promedio fue de 111,0 y 84,2 meses para REVLIMID y placebo, respectivamente, para el Estudio de Mantenimiento 1 y 105,9 y 88,1 meses para REVLIMID y placebo, respectivamente, para el Estudio de Mantenimiento 2.

**Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida total (población ITT) entre ramas
Rd Continuous, Rd18 y MPT**

Fecha de corte: 3 de marzo de 2014



HR (95% CI)
 Rd Continuous vs MPT 0.75 (0.62, 0.90)
 Rd Continuous vs Rd18 0.91 (0.75, 1.09)
 Rd18 vs MPT 0.83 (0.69, 0.99)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
1	535	488	457	433	403	366	337	246	156	74	13	0	0
2	541	505	465	425	394	362	329	238	146	72	18	0	0
3	547	484	448	418	375	347	310	230	130	58	10	0	0

Number of Subjects at Risk

OS Events: Rd Continuous=208/535 (38.9%) Rd18=228/541 (42.1%) MPT=261/547 (47.7%)

IC = intervalo de confianza; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; M = melfalán; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida

Ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo - Mantenimiento después del auto-HSCT:

Se realizaron dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con REVLIMID en el tratamiento de pacientes con MM después del auto-HSCT. En el estudio de mantenimiento 1, los pacientes entre 18 y 70 años de edad que habían sido sometidos a terapia de inducción seguida de auto-HSCT, fueron elegibles. La terapia de inducción debe haber ocurrido dentro de los 12 meses. Dentro de 90 a 100 días después del auto-HSCT, los pacientes con al menos una respuesta estable de la enfermedad fueron aleatorizados 1: 1 para recibir REVLIMID o mantenimiento con placebo. En el Estudio de Mantenimiento 2, los pacientes con edades <65 años al momento del diagnóstico que habían sido sometidos a terapia de inducción seguida de auto-HSCT y habían logrado al menos una respuesta estable de la enfermedad en el momento de la REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

recuperación hematológica, fueron elegibles. Dentro de los 6 meses después del auto-HSCT, los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir REVLIMID o mantenimiento con placebo. Los pacientes elegibles para ambos ensayos tuvieron CLcr de ≥ 30 ml / minuto.

En ambos estudios, la dosis de mantenimiento de REVLIMID fue de 10 mg una vez al día, los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días, podría aumentarse a 15 mg una vez al día, después de 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis y el tratamiento debía ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del paciente por otra razón. La dosis se redujo, o el tratamiento se interrumpió temporalmente o se detuvo, según fue necesario para manejar la toxicidad. Un aumento de dosis a 15 mg una vez al día se realizó para 135 pacientes (58%) en el estudio de mantenimiento 1 y en 185 pacientes (60%) en el estudio de mantenimiento 2.

La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes fueron similares en los dos estudios y reflejaron una población típica de MM después del auto-HSCT (ver Tabla 4).

Tabla 3: Supervivencia libre de progresión y supervivencia general de la aleatorización en los Estudios de Mantenimiento 1 y 2 (población ITT post-auto-HSCT)

	Estudio de Mantenimiento 1		Estudio de Mantenimiento 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
PFS en el desenmascaramiento				
Eventos PFS n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
Promedio en meses [IC del 95%]	33.9 [NE, NE]	19.0 [16.2, 25.6]	41.2 [38.3, NE]	23.0 [21.2, 28.0]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.38 [0.27, 0.54]		0.50 [0.39, 0.64]	
Prueba del orden logarítmico valor de p ³	<0.001		<0.001	
PFS en el análisis de actualización 1 Marzo 2015 (Estudios 1 y 2)				
Eventos PFS n (%)	97 (42)	116 (51)	191 (62)	248 (81)
Promedio en meses [IC del 95%]	68.6 [52.8, NE]	22.5 [18.8, 30.0]	46.3 [40.1, 56.6]	23.8 [21.0, 27.3]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.38 [0.28, 0.50]		0.53 [0.44, 0.64]	
OS en el análisis de actualización 1 Feb 2016 (Estudios 1 y 2)				
Eventos OS n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
Promedio en meses [IC del 95%]	111.0 [101.8, NE]	84.2 [71.0, 102.7]	105.9 [88.8, NE]	88.1 [80.7, 108.4]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.59 [0.44, 0.78]		0.90 [0.72, 1.13]	

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

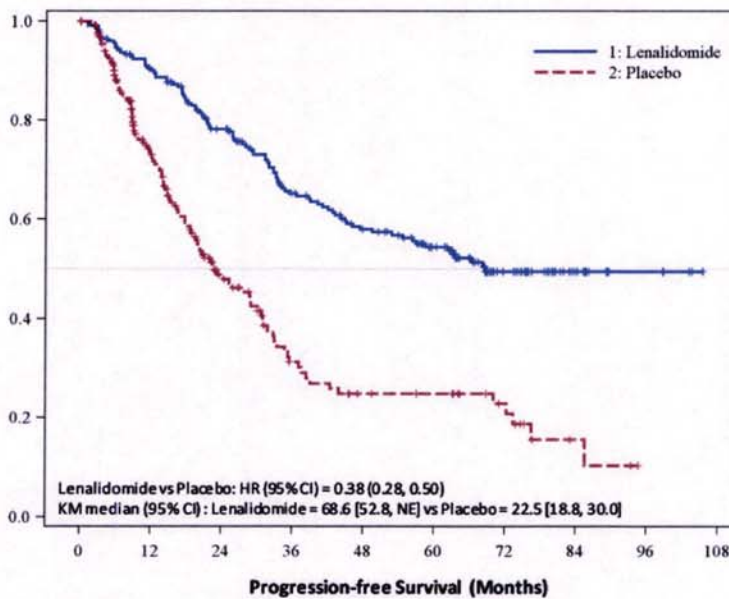
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 15 de 328

Fecha del desenmascaramiento en el Estudio de Mantenimiento 1 y 2 = 17 de diciembre de 2009 y 7 de julio de 2010, respectivamente.
 Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza;
 ITT = intención de tratar; NE = no estimable; PFS = supervivencia libre de progresión
 La PFS en el momento del desenmascaramiento para el Estudio de Mantenimiento 2 se basó en la evaluación por un Comité de Revisión Independiente. Todos los demás análisis de la PFS se basaron en la evaluación por el investigador.
 Nota: El promedio se basa en la estimación de Kaplan-Meier, con IC del 95% sobre el promedio del tiempo total de la PFS. El cociente de riesgo se basa en un modelo de riesgo proporcional estratificado por factores de estratificación que comparan las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento (lenalidomida: placebo).

Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de la aleatorización (Población ITT Post-Auto-HSCT) en el Estudio de Mantenimiento 1 entre los grupos REVLIMID y Placebo (Fecha de corte de datos actualizada el 1 de marzo de 2015)



1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

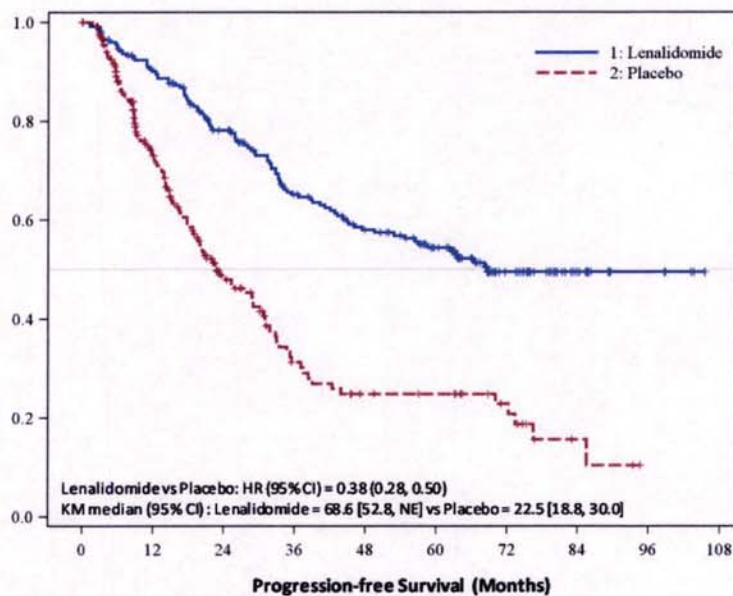
Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo; ITT = intención de tratar; KM = Kaplan - Meier;
 PFS = supervivencia libre de progresión; Vs = versus

Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de la aleatorización (Población ITT Post-Auto-HSCT población) en el Estudio de Mantenimiento 2 entre los grupos REVLIMID y Placebo (Fecha de corte de datos actualizada el 1 de marzo de 2015)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Fam. KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 M.C. VERDE S.A.



1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo; ITT = intención de tratar; KM = Kaplan - Meier; PFS = supervivencia libre de progresión; Vs = versus

Estudios clínicos abiertos, aleatorizados en pacientes con MM después de al menos una terapia previa.

Se realizaron dos estudios aleatorizados (Estudios 1 y 2) para evaluar la eficacia y seguridad de REVLIMID. Estos estudios de centros múltiples, multinacionales, a doble-ciego, controlados con placebo compararon REVLIMID más terapia de pulsos con dexametasona en dosis alta por vía oral con la terapia con dexametasona sola en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido por lo menos un tratamiento anterior. Estos estudios incluyeron a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$, SGOT/AST o SGT/ALT en sangre $\leq 3 \times$ límite superior de lo normal (ULN) y bilirrubina directa sérica $\leq 2 \text{ mg/dL}$.

En ambos estudios, los pacientes en el grupo REVLIMID/dexametasona tomaron 25 mg de REVLIMID por vía oral una vez por día en los días 1 a 21 y una cápsula de placebo similar una vez por día en los días 22 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes en el grupo placebo/dexametasona tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral una vez por día en los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 KARINA A. FLORES
 GOBIERNORA GENERAL
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

los primeros 4 ciclos de terapia.

La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral una vez por día en los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días después de los primeros 4 ciclos de terapia. En ambos estudios, el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

En ambos estudios, se permitieron ajustes de dosis en base a resultados clínicos y de laboratorio. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad [Ver Posología y Administración].

La tabla 4 resume las características basales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios. En ambos estudios, las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad fueron comparables entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 4: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad – Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Revlimid/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	Revlimid/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
Características del paciente				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
Min - Máx	36-86	37-85	33-84	40-82
Sexo				
Hombres	106 (60 %)	104 (59 %)	104 (59 %)	103 (59 %)
Mujeres	71 (40 %)	72 (41 %)	72 (41 %)	72 (41 %)
Raza/etnicidad				
Blanca	141 (80%)	148 (84 %)	172 (98 %)	175 (100 %)
Otra	36 (20 %)	28 (16 %)	4 (2 %)	0 (0 %)
Desempeño ECOG				
Estado 0-1	157 (89 %)	163 (95 %)	150 (85 %)	144 (82 %)
Características de la enfermedad				
Estadio basal de mieloma múltiple (Durie-Salmon)				
I	3 %	3 %	6 %	5 %
II	32 %	31 %	28 %	33 %
III	64 %	66 %	65 %	63 %
B2-microglobulina (mg/L)				
≤ 2,5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de terapias anteriores				
Nro. de terapias anteriores antimieloma				
1	38 %	38 %	32 %	33 %
≥2	62 %	62 %	68 %	67 %

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APNADGIA#ANMAES

CG-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Tipos de terapias anteriores				
Transplante de célula madre	62 %	61 %	55 %	54 %
Talidomida	42 %	46 %	30 %	38 %
Dexametasona	81 %	71 %	66 %	69 %
Bortezomib	11 %	11 %	5 %	4 %
Melfalán	33 %	31 %	56 %	52 %
Doxorubicina	55 %	51 %	56 %	57 %

El objetivo primario de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta la progresión (TTP, *Time To Progression*). TTP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de enfermedad progresiva.

Los análisis intermedios previamente planificados de ambos estudios mostraron que la combinación de REVLIMID/dexametasona fue significativamente superior a dexametasona sola para TTP. Los estudios fueron subsiguientemente abiertos para permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona aún en estudio recibieran tratamiento con la combinación REVLIMID/dexametasona. Para ambos estudios, se analizaron los datos de seguimiento prolongado acerca de la sobrevida con entrecruzamientos. En el estudio 1, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC 95%: 32,9; 47,4) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 31,6 meses (IC 95%: 24,1; 40,9) en el grupo placebo/dexametasona con un cociente de riesgo de 0,79 (IC 95%: 0,61 -1,03). En el estudio 2, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC 95%: 29,9; 46,6) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 30,8 meses (IC 95%: 23,5-40,3) en el grupo placebo/dexametasona, con un cociente de riesgo de 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

Tabla 5: Resultados del TTP en el estudio 1 y en el estudio 2

	Estudio 1		Estudio 2	
	REVLIMID/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	REVLIMID/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
TTP				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
TTP mediano en meses [IC 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) [IC 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,324 [0,240; 0,438]	
Prueba del orden logarítmico valor de p 3	<0,001		<0,001	
Respuesta				
Respuesta completa (CR) n	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 FIRMADA POR: KARINA A. FLORES
 (C) DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

(%)				
Respuesta parcial (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Respuesta global n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	<0,001		<0,001	
Cociente de posibilidades [IC 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		4,72 [2,98; 7,49]	

Figura : Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 1

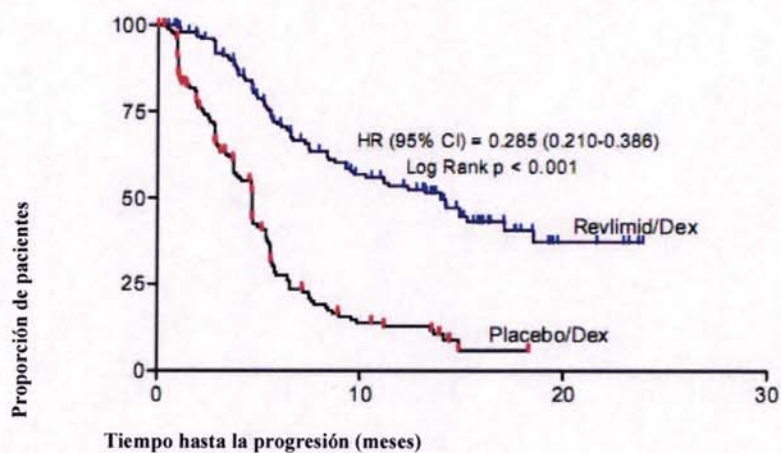
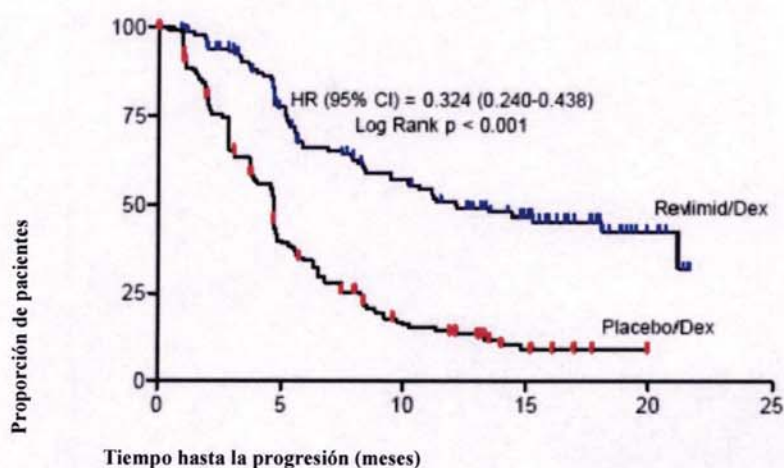


Figura : Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 2



REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firma: MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
FONTE VERDE S.A.

La experiencia clínica con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes no tratados previamente con mieloma múltiple elegibles para trasplante

La eficacia (según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional sobre mieloma (IMWG)) y la seguridad de la lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (RVd) se evaluaron en dos estudios multicéntricos de fase 3: PETHEMA GEM2012 e IFM 2009.

PETHEMA GEM2012

El estudio PETHEMA GEM2012 fue un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, controlado, abierto que comparó 2 regímenes de acondicionamiento antes del trasplante (busulfan-melfalán y MEL200) en sujetos que habían recibido RVd como terapia inicial. RVd se administró en seis ciclos de 4 semanas (24 semanas). Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral en los días 1-21, bortezomib subcutáneo 1.3 mg / m² en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 40 mg / día por vía oral en los días 1-4, 9-12 de ciclos repetidos de 28 días. Después del tratamiento inicial, los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento con busulfan-melfalán o MEL200 (aleatorización 1: 1) y ASCT. Los pacientes también recibieron dos ciclos adicionales (8 semanas) de RVd después de la ASCT. En total 458 pacientes fueron incluidos en el estudio.

En el estudio PETHEMA GEM2012, al final del tratamiento inicial con RVd, la tasa \geq VGPR fue del 67% y la tasa de CR fue del 33% con el 47% (217/458) de sujetos con MRD negativa (sensibilidad 10⁻⁴). De los sujetos con \geq VGPR, el 64% (196/305) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴). La tasa \geq VGPR postrasplante fue del 75% y la tasa de CR fue del 44% con 63% (287/458) de sujetos con MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴). De los sujetos con \geq VGPR, el 79% (271/344) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴).

IFM 2009

El estudio IFM 2009 fue un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, controlado, abierto que comparó RVd con y sin ASCT como tratamiento inicial para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que son elegibles para trasplante. Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral los días 1 a 14, bortezomib intravenoso 1,3 mg / m² en los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg / día por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos repetidos de 21 días. RVd se administró en 8 ciclos de 3 semanas (24 semanas) sin ASCT inmediato (grupo A) o tres ciclos de 3 semanas (9 semanas) antes de ASCT (grupo B). Los pacientes en el grupo B también recibieron dos ciclos adicionales de RVd de 3 semanas después de la ASCT. En total 700 pacientes fueron incluidos en el estudio.

En el estudio IFM 2009, al final del tratamiento inicial, la tasa \geq VGPR fue del 68%, con una tasa de CR del 31%. De los sujetos con \geq VGPR, el 57% (136/237) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴).

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

El estudio SWOG S0777 evaluó la adición de bortezomib a una base de lenalidomida y dexametasona, como tratamiento inicial, seguido de Rd continuado hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que no estaban destinados para el trasplante de células madre.

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

La variable principal de eficacia en el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En total, se reclutaron 523 pacientes en el estudio, con 263 pacientes aleatorizados a RVd y 260 pacientes aleatorizados a Rd. La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibradas entre los grupos.

Los resultados de la PFS (revisión de IRAC, reglas de censura de la EMA) con un corte al 1° de diciembre de 2016, donde el tiempo de seguimiento promedio para los sujetos supervivientes fue de 60.6 meses, mostraron una reducción del 24% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de RVd (HR = 0,76; CI del 95%: 0,62 a 0,94). La mediana de la PFS general fue de 41,7 meses (CI del 95%: 33,1, 51,5) en el grupo de RVd frente a 29,7 meses (IC del 95%: 24,2, 37,8) en el grupo Rd.

Se observó una reducción del 28% en el riesgo de muerte para los sujetos en el grupo RVd en comparación con los del grupo Rd (HR = 0.72; IC del 95% = 0.56 a 0.94). La mediana de OS general fue de 89,1 meses (IC del 95% 76,1, NE) en el grupo RVd frente a 67,2 meses (CI del 95% 58,4, 90,8) en el grupo Rd. De manera similar, la tasa \geq VGPR fue mayor en el grupo RVd (58%) en comparación con el grupo Rd (32%).

Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos (MM-020) de pacientes que tenían al menos 65 años de edad o, si eran menores de 65 años, no se consideraron candidatos para el trasplante de células madre porque se negaron a someterse a un trasplante de células madre o el trasplante de células madre no estaba disponible para el paciente debido al costo u otro motivo. El estudio (MM-020) comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) administradas durante 2 períodos de tiempo diferentes (es decir, hasta la enfermedad progresiva [Grupo Rd] o hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Grupo Rd18]) con el de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes se aleatorizaron (1: 1: 1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización por edad (\leq 75 versus $>$ 75 años), etapa (Etapas ISS I y II versus Etapa III) y país. Los pacientes en los grupos Rd y Rd18 tomaron lenalidomida 25 mg una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos de 28 días según el protocolo del grupo. Dexametasona 40 mg se administró una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial y el régimen para Rd y Rd18 se ajustaron según la edad y la función renal. Los pacientes $>$ 75 años recibieron una dosis de dexametasona de 20 mg una vez al día en 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 en el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En total, se incluyeron 1623 pacientes en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd., 541 pacientes aleatorizados a Rd18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibradas en los 3 grupos. En general, los sujetos del estudio tenían enfermedad en etapa avanzada: del total de la población del estudio, el 41% tenía etapa III del ISS, el 9% tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLCr] $<$ 30 ml / min). La edad media fue de 73 en los 3 grupos.

La PFS fue significativamente más larga con Rd (26,0 meses) que con MPT (21,9 meses): HR 0,69 (CI del REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

95%: 0,59-0,80 $p = <0,001$), lo que indica una reducción del 31% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. La misma proporción (10%) de eventos de muerte en el estudio contribuyó a la PFS en ambos grupos de tratamiento. La mejora en el tiempo medio de PFS en el grupo Rd en comparación con el grupo MPT fue de 4,3 meses. La tasa de respuesta del mieloma fue significativamente mayor con Rd en comparación con MPT (75,1% versus 62,3%; $p <0,00001$) con una respuesta completa en el 15,1% de los pacientes en el grupo Rd versus el 9,3% de los pacientes en el grupo MPT. El tiempo medio para la primera respuesta fue de 1,8 meses en el grupo Rd versus 2,8 meses en el grupo de MPT.

Para el análisis de la OS, la mediana de tiempo de seguimiento para todos los pacientes sobrevivientes es de 37,0 meses, con 574 eventos de muerte, con un 64% de ocurrencia (574/896) de los eventos finales de la OS. El HR observada fue de 0,78 para Rd versus MPT (CI del 95% = 0,64, 0,96; p nominal = 0,01685), lo que indica una reducción del 22% en el riesgo de muerte.

Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 3 grupos (MM-015) en pacientes de 65 años o más y con una 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 de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1: 1: 1 a uno de los 3 grupos de tratamiento: grupo MPR + R - terapia combinada de inducción con MPR oral seguida de terapia de mantenimiento con lenalidomida; grupo MPR + p - terapia combinada de inducción de MPR oral seguida de tratamiento de mantenimiento con placebo; o grupo MPp + p - terapia combinada de inducción de MPp oral (MP + placebo) seguida de un tratamiento de mantenimiento con placebo.

La PFS fue de acuerdo con una revisión independiente cegada significativamente más larga con MPR + R que MP + p con un HR de 0,388 (CI del 95%: 0,274-0,550), lo que indica una reducción del 61% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con MPp + p.

Síndromes mielodisplásicos con anomalía citogenética por delección del 5q

Se evaluó la eficacia y seguridad de REVLIMID en pacientes con anemia dependiente de transfusión en MDSSMD de riesgo bajo o Intermedio 1 con una anomalía citogenética por delección del 5q (q31-33) en aislamiento o con anomalías citogenéticas adicionales, en una dosis de 10 mg una vez por día o 10 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días en un estudio abierto, de grupo único, en múltiples centros. El estudio principal no fue diseñado ni tenía la potencia para comparar de forma prospectiva la eficacia de los dos regímenes de administración. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 5 mg diarios y 5 mg día por medio, así como retrasos de dosis, por toxicidad (*Posología y administración*).

Este estudio principal reclutó a 148 pacientes que tenían anemia dependiente de transfusión de glóbulos rojos. La dependencia de la transfusión de glóbulos rojos se definió como haber recibido ≥ 2 unidades de glóbulos rojos dentro de las 8 semanas anteriores al tratamiento del estudio. El estudio incorporó a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥ 500 células/mm³, recuentos plaquetarios ≥ 50.000 /mm³, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dL, SGOT/AST o SGPT/ALT séricos ≤ 3 x límite superior del normal (ULN), y bilirrubina directa sérica $\leq 2,0$ mg/dL. Se permitió el factor estimulante de colonias de granulocitos para los pacientes que manifestaron neutropenia o fiebre asociada con neutropenia. Las características basales de los pacientes y relacionadas con la enfermedad se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad en el estudio sobre SMD

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
Escriba: KARINA A. FLORES
CO. 11562 - M.P. 14128
APODERADA
MONTE VERDE S.A.

Global
(N=148)


Edad (años)		
Mediana	71,0	
Min, Máx	37,0	95,0
Género		
	n	(%)
Hombres	51	(34,5)
Mujeres	97	(65,5)
Raza		
	n	(%)
Blanca	143	(96,6)
Otra	5	(3,4)
Duración de SMD (años)		
Mediana	2,5	
Min, Máx	0,1	20,7
Anomalía citogenética Del 5 (q31-33)		
	n	(%)
Sí	148	(100,0)
Otras anomalías citogenéticas	37	(25,2)
Puntaje IPSS [a]		
	n	(%)
Bajo (0)	55	(37,2)
Intermedio-1 (0,5-1,0)	65	(43,9)
Intermedio-2 (1,5-2,0)	6	(4,1)
Alto ($\geq 2,5$)	2	(1,4)
Faltante	20	(13,5)
Clasificación FAB [b] de revisión central		
	n	(%)
RA	77	(52,0)
RARS	16	(10,8)
RAEB	30	(20,3)
CMLL	3	(2,0)

^[a] Categoría de riesgo IPSS: Bajo (puntaje combinado = 0), Intermedio-1 (puntaje combinado = 0,5 a 1,0), Intermedio-2 (puntaje combinado = 1,5 a 2,0), Alto (puntaje combinado $\geq 2,5$); Puntaje combinado = (puntaje de blastos en médula + puntaje cariotipo + puntaje citopenia).

^[b] Clasificación francesa-norteamericana-británica (FAB) del SMD.

La frecuencia de independencia de transfusión de glóbulos rojos se modificó a partir de los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, *International Working Group*) para SMD. La independencia de transfusión de glóbulos rojos se definió como la ausencia de toda transfusión de glóbulos rojos durante 56 días (8 semanas) consecutivos "sucesivos" durante el período de tratamiento.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


 KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 IF-2019-110598807-APN=DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

La independencia de transfusión se observó en 99/148 (67%) pacientes (IC 95% [59, 74]). La mediana de la duración desde la fecha cuando se declaró por primera vez la independencia de transfusión de glóbulos rojos (es decir, el último día del período de 56 días libre de transfusión) hasta la fecha cuando se recibió una transfusión adicional luego del período de 56 días libre de transfusión entre los 99 respondedores fue de 44 semanas (rango de 0 a >67 semanas). El 90% de los pacientes que lograron un beneficio en sus transfusiones lo hicieron al completar tres meses en el estudio.

Las tasas de independencia de transfusión de glóbulos rojos no se vieron afectadas por la edad o el género.

La dosis de REVLIMID se redujo o se interrumpió por lo menos una vez debido a un evento adverso en 118 (79,7%) de los 148 pacientes; la mediana de tiempo hasta la primera reducción o interrupción de dosis fue de 21 días (media, 35,1 días; rango, 2-253 días), y la mediana de la duración de la primera interrupción de dosis fue de 22 días (media, 28,5 días; rango, 2-265 días). Una segunda reducción o interrupción de dosis debido a eventos adversos fue necesaria en 50 (33,8%) de los 148 pacientes. La mediana del intervalo entre la primera y la segunda reducción o interrupción de dosis fue de 51 días (media, 59,7 días; rango, 15-205 días) y la mediana de la duración de la segunda interrupción de dosis fue de 21 días (media, 26 días; rango, 2-148 días).

Linfoma de células del manto

Se realizó un ensayo multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, abierto sobre lenalidomida como agente único para evaluar la seguridad y eficacia de esta droga en pacientes con linfoma de células de manto que han sufrido una recaída o fueron resistentes a bortezomib o al régimen que contiene bortezomib. A los pacientes con clearance de creatinina ≥ 60 mL/min se les administró lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días. A los pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 mL/min y < 60 mL/min se les administró lenalidomida a una dosis de 10 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento continuó hasta las siguientes situaciones: progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o suspensión del consentimiento.

El ensayo incluyó pacientes que tenían al menos 18 años de edad con LCM demostrada con biopsia, con enfermedad medible por medio de una tomografía computarizada. Se les requirió a los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y bortezomib, solo o en combinación. A los pacientes se les requirió que tengan una enfermedad resistente documentada (definida como sin respuesta de PR o de mejoría durante el tratamiento con bortezomib o con un régimen que contiene bortezomib), o enfermedad en recaída (definida como progresión dentro de un año posterior al tratamiento con bortezomib o con un régimen que contiene bortezomib). Al momento de la inscripción, los pacientes tuvieron recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥ 1500 /mm³, recuentos de plaquetas $\geq 60,000$ /mm³, límite superior normal de SGOT/AST o SGPT/ALT $\leq 3x$ séricos a menos que existiera evidencia documentada de implicación del hígado por el linfoma, bilirrubina total sérica $\leq 1,5$ x ULN excepto en casos del síndrome de Gilbert o compromiso documentado del hígado por el linfoma y clearance de creatinina calculado (fórmula Cockcroft-Gault) ≥ 30 mL/min.

La mediana de la edad era de 67 años (43-83), el 81 % eran hombres y el 96 % eran caucásicos. La tabla a continuación resume las características basales relacionadas con la enfermedad y la terapia previa contra el linfoma en el ensayo del linfoma de células de manto.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Farm. KARINA A. FLORES

COORDINADORA TÉCNICA

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

M.N. 1362 - M.P. 14128

MONTE VERDE S.A.

Tabla 7: Características basales relacionadas con la enfermedad y terapia previa contra el linfoma en el ensayo del linfoma de células de manto

Características basales de la enfermedad y terapia previa contra el linfoma	Total de pacientes (N=134)
ECOG Estado funcional^a - n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
Etapa avanzada de LCM, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
Puntaje MIPI alto o intermedio^b, n (%)	90 (67)
Carga tumoral alta^c, n (%)	77 (57)
Enfermedad voluminosa^d, n (%)	44 (33)
Enfermedad extranodal, n (%)	101 (75)
Número de terapias sistémicas anti-linfoma previas, n (%)	
Mediana (rango)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Número de sujetos que recibieron una terapia previa conteniendo, n (%):	
Antraciclina/mitoxantrona	133 (99)
Ciclofosfamida	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
Resistente a terapia previa con bortezomib, n (%)	81 (60)
Resistente a la última terapia, n (%)	74 (55)
Trasplante autólogo previo de células madre o médula ósea	39 (29)

^{a)} ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

^{b)} MIPI = MCL International Prognostic Index

^{c)} La carga tumoral alta se define como al menos una lesión que es ≥5 cm de diámetro o 3 lesiones que son ≥3 cm de diámetro

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

COORDINADORA A. FLORES
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 VERDE S.A.

Página 27 de 328

⁴⁾ La enfermedad voluminosa se define como al menos una lesión que es ≥ 7 cm del diámetro más largo.

Los criterios de valoración en el ensayo de LCM fueron índice de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR). Un comité de revisión independiente determinó la respuesta sobre la base de la revisión de los escaneos radiográficos de acuerdo con una versión modificada de los Criterios de respuesta a los linfomas del taller internacional (Cheson, 1999). La DOR se define como el tiempo desde la respuesta inicial (al menos PR) hasta la progresión documentada de la enfermedad. Los resultados de eficacia de la población de LCM se basaron en todos los pacientes evaluables que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio y se presentan en la Tabla 8. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,2 meses (rango 1,8 a 13 meses).

Tabla 8: Resultados de respuesta en el ensayo pivotal del linfoma de células de manto

Análisis de respuesta (N = 133)	N (%)	CI 95%
Índice de respuesta global (IWRC) (CR + CRu + PR)	34 (26)	(18,4 ; 33,9)
Respuesta completa (CR + CRu)	9 (7)	(3,1; 12,5)
CR	1 (1)	
CRu	8 (6)	
Respuesta parcial (PR)	25 (19)	
Duración de la respuesta (meses)	Mediana	IC 95%
Duración de la respuesta global (CR + CRu + PR) (N = 34)	16,6	(7,7; 26,7)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid (Ver Advertencias y Precauciones)

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

- Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona. El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, O
- los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea ($1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
- 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

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

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$)	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del 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
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$)	•			•				•			•											
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•										

- Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión

Continúe con Revlimid 25 mg 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 en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

- Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre.

Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del MM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días	
Caen a < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días	
Caen a < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal
Regresan a \geq 1000/mcL y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a \geq 1000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a \geq 1000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

F. M. KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC \geq 1000/mcl y/o recuento de plaquetas \geq 75.000/mcl). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<$ 30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 30.000/mcl	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior $<$ 30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a \geq 30.000/mcl	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<$ 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 500/mcl	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 31 de 328

KARLA KARINA A. FLORES
INSPECTORA TÉCNICA
PODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

(ver Tabla 11)

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $< 1.0 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $< 50 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg 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 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


 Firm. KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/mcL$.	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/mcL$.	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por \geq 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre (\geq 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

(ver Tabla 11)

Linfoma de células del manto

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 25 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días para el linfoma de células del manto en recidiva o refractario. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se manifieste una toxicidad inaceptable.

El tratamiento continúa, se modifica o se discontinúa sobre la base de los hallazgos clínicos o de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID.

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a < 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Regresan a \geq 50.000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:

<p>Caen a <1000/mcL por al menos 7 días</p> <p>o</p> <p>Caen a <1.000/mcL con una temperatura asociada $\geq 38,5^{\circ} \text{C}$</p> <p>o</p> <p>Caen a <500/mcL</p>	<p>Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal</p>
<p>Regresan a $\geq 1.000/\text{mcL}$</p>	<p>Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.</p>

Otras toxicidades grados 3/4 en LCM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LCM:

(Ver Tabla 11)

Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM y para LCM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg Día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver *Posología y administración*).

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

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

Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente

Etapas de la reducción de la dosis	
	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 diarios o 5 mg cada 48 h

Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^\circ C$ y $ANC < 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9 / L$ o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

*Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre***Etapas de reducción de la dosis**

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día continuamente	10 mg una vez al día continuamente
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 continuamente
Nivel de dosis -3	No aplica	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días
No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días		

^a Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1

Para cada caída posterior por debajo de 30×10^9	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

Etapas de reducción de la dosis

	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 diarios o 5 mg cada 48hs	N/A

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2,5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2,5 mg diarios o 5 mg 48 horas.

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

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38^\circ C$; $< 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC $\geq 1,500 / \mu L$ con un recuento de plaquetas $\geq 100,000 / \mu L$ al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

Pasos de reducción de dosis			
	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7.5 mg diarios o 15 mg cada 48 hs	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 diarios o 5 mg cada 48 h	N/A	0.25 mg/kg

Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Primero descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$	Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día

Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.

** A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.*

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome mielodisplásico y linfoma de células del manto

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<25 \times 10^9 / L$ o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$, el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<50 \times 10^9 / L$ o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$ o caída a $<1 \times 10^9 / L$ durante al menos 7 días, o descensos a $<1 \times 10^9 / L$ con una temperatura asociada de $\geq 38,5^\circ C$.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

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

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a \leq grado 1.

Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación. El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a \leq grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado 3/4

Para otras toxicidades de grado 3/4 que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua. Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 C.M.P. 14128
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

ojos, deben enjuagarse con agua.

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes. Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante

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

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

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (CICr 80-50 mL / min).

Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50$ mL / min) o grave (CICr < 30 mL / min) o enfermedad renal en etapa terminal:

Función renal (CICr)	Ajuste de la dosis	
	Dosis inicial 25 mg	Dosis inicial 10 mg
Función renal normal / insuficiencia renal leve (CICr ≥ 50 mL / min)	25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50$ mL/min)	10 mg ^a una vez al día	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día o 15 mg ^b cada 2 días	2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día; En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.	2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana; En los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.

^a La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

tolera.

^b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Para el tratamiento de pacientes con MCL, se espera un efecto de la función renal en el nivel plasmático para principio activo análogo Revlimid al efecto observado en pacientes con MM y MDS. En pacientes con MCL e insuficiencia renal, la reducción de la dosis debe considerarse adecuadamente.

Tenga en cuenta que en pacientes con MCL con un aclaramiento de creatinina de entre 30 y 60 ml / min, la dosis inicial no debe exceder los 10 mg.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

Reacciones severas de hipersensibilidad

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad a lenalidomida ó a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
FERRER, KABINA A. FLORES
C/DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 4 semanas después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 4 semanas tras la discontinuación del medicamento ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

**Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción
(Programa de Minimización de Riesgo)**

Debido al riesgo embrionario y fetal [Ver Uso en Poblaciones Específicas], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo un Plan de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa son los siguientes:

- Los médicos deben estar registrados por el programa al inscribirse y cumplir con los requerimientos.
- Los pacientes deben firmar un Consentimiento informado y cumplir con los requerimientos. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos.

Solo debe entregarse REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo

Para mayor información acerca del programa comunicarse con Laboratorio Raffo al telefono: 4509-7100 y/o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con REVLIMID.

Toda sospecha de exposición del feto a REVLIMID debe ser informada a la ANMAT y al Laboratorio Raffo al telefono: 4509-7100 y/o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de Revlimid en combinación con dexametasona, monitoree mensualmente (cada 4 semanas).

En pacientes con MM después de un trasplante autólogo de células madre, que toman Revlimid, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los primeros dos ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días, y luego una vez cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (1 semana) durante el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) hasta 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, el hemograma completo debe evaluarse cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple tratado previamente, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, se debe controlar con hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente a partir de entonces.

En pacientes que toman Revlimid para pacientes con MDS con delección 5q, se debe realizar un recuento sanguíneo completo de semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego mensualmente a partir de entonces.

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Los pacientes que toman REVLIMID para LCM deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2-4, y luego mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis.

En el ensayo de LCM, se informó neutropenia grado 3 y 4 en el 43 % de los pacientes. Se informó trombocitopenia grado 3 o 4 en el 28 % de los pacientes.

Infección con o sin neutropenia.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 49 de 328

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones que incluyen neumonía. Se observó una tasa más alta de infecciones con Revlimid en combinación con dexametasona que con MPT. Se presentaron infección de grado ≥ 3 en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos para infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.), lo que permitirá que el tratamiento temprano reduzca la gravedad.

La reactivación de la hepatitis B se ha notificado raramente en pacientes que reciben lenalidomida que se han infectado previamente con el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de estos casos han progresado a insuficiencia hepática aguda lo que ha provocado la interrupción de la administración de lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. El estado del virus de la hepatitis B se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Para pacientes con resultado positivo para la infección por el HBV, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se use lenalidomida en pacientes previamente infectados con el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV a lo largo de la terapia.

Los pacientes con una edad basal > 75 años, Etapa III del ISS, ECOG PS ≥ 2 o CrCl <60 ml / min han demostrado una mayor tasa de intolerancia (AEs de Grados 3 o 4 AEs, SAEs, discontinuación debido a los AEs) cuando se administra lenalidomida en combinación. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para determinar su capacidad para tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

MARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
AFODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 52 de 328

Fam. KARINA A. T.
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, *Chronic Lymphocytic Leukemia*) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados

Se recomienda el monitoreo y la evaluación de las reacciones de llamarada en el tumor en pacientes con LCM. La reacción de llamarada en el tumor puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). En el ensayo de LCM, 13/134 (10%) de los pacientes experimentaron reacciones de llamarada; todos los casos notificados fueron de grado 1 o 2. Todos los episodios tuvieron lugar en el ciclo 1 y un paciente desarrolló reacciones de llamarada nuevamente en el ciclo 11. Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En los pacientes con reacción de llamarada grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva la reacción de llamarada a \leq grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos al auto-HSCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Mortalidad prematura en pacientes con MCL

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
F. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

En otro estudio MCL, hubo un aumento en las muertes prematuras (dentro de las 20 semanas), 12.9% en el grupo REVLIMID versus 7.1% en el grupo control. En el análisis exploratorio multivariable, los factores de riesgo de muerte prematura incluyen una carga tumoral alta, una puntuación MIPI en el momento del diagnóstico y un recuento alto de leucocitos (WBC) al inicio ($\geq 10 \times 10^9 / l$).

Uso en pacientes con falla de la función tiroidea: [Ver Reacciones Adversas].

Neuropatía periférica: [Ver Reacciones Adversas].

Electrofisiología cardíaca

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular (consulte "Propiedades / Efectos").

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de hacer una evaluación de riesgo-beneficio en pacientes con mieloma múltiple que reciben REVLIMID.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, *Prothrombin Time*) y rango internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con MM que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
FERNANDA MARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Registro de exposición

Embarazo

Hay un registro de exposición del embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a REVLIMID durante el embarazo, así como las parejas femeninas de los pacientes varones que están expuestos a REVLIMID. Este registro también se utiliza para entender la causa raíz para el embarazo.

Resumen de riesgo

Basándose en el mecanismo de acción y hallazgos de estudios en animales [ver Datos en animales], **REVLIMID puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. REVLIMID es un análogo de la talidomida.**

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anomalías externas del oído (incluidas anotia, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías del ojo (anofthalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. La lenalidomida cruzó la placenta después de la administración a conejas embarazadas y ratas preñadas [ver datos en animales]. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones, derive el paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento. Cualquier sospecha de exposición fetal a REVLIMID debe informarse a la ANMAT y al Laboratorio Raffo al teléfono: 4509-7100 y /o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. El riesgo de fondo estimado en la población general de los Estados Unidos de los principales defectos de nacimiento es del 2% -4% y de aborto espontáneo es del 15%-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés*) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embrioletalidad en

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-AR-N-DGA#ANMAT
Firma: MARINA A. FLORES
CC-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos.

Después de la administración oral diaria de lenalidomida desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la Gestación en conejas embarazadas, las concentraciones de lenalidomida en plasma fetal fueron de aproximadamente el 20-40% de la C_{max} materna. Después de una sola dosis oral a ratas embarazadas, se detectó lenalidomida en el plasma fetal y tejidos; las concentraciones de radiactividad en los tejidos fetales fueron generalmente inferiores a las de los tejidos maternos. Estos datos indicaron que la lenalidomida atraviesa la placenta.

Mujeres y varones de potencial reproductivo

Pruebas de Embarazo

REVLIMID puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo (*ver Uso en Poblaciones Específicas*). Verifique el estado del embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID y durante el tratamiento. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que deben evitar el embarazo 4 semanas antes del tratamiento, mientras están tomando REVLIMID, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 4 semanas después de completar el tratamiento.

Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una (1) prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [*Ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de la dosis, las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Se debe realizar la prueba de embarazo y brindar asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con REVLIMID debe ser discontinuado durante esta evaluación.

Anticoncepción

Mujeres.

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a la abstención de forma continua de tener relaciones sexuales heterosexuales o al uso de 2 métodos de control de natalidad confiable simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales o implantes) y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: látex masculino o preservativo sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y continuar durante 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con REVLIMID. La anticoncepción fiable está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser referenciadas a un proveedor calificado de métodos anticonceptivos de ser necesario.

Varones

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman REVLIMID. Por lo tanto, los hombres deben usar siempre un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con las mujeres con potencial reproductivo mientras toman REVLIMID y hasta 4 semanas después de suspender REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes varones que toman REVLIMID no deben donar esperma.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de lenalidomida en la leche humana, los efectos de REVLIMID en el lactante amamantado, o los efectos de REVLIMID sobre la producción de leche. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes de producidas por REVLIMID, aconseje a las mujeres a que no amamenten durante el tratamiento con REVLIMID.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

Lenalidomida no fue mutagénica en la prueba de Ames de mutación bacteriana inversa y no indujo aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus timidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación morfológica en ensayo de embrión de hámster sirio ni indujo los micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea de ratas macho.

Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionofetal en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés*) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embrioletalidad en REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


Farm. KARINA A. FLORES
G-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg.sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

MM en combinación: En general, de los 1613 pacientes del estudio de NDMM que recibieron tratamiento en el estudio, el 94% (1521/1613) tenía 65 años de edad o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Rd Continuous: 33%, Rd18: 34%, MPT: 33%). En general, en todos los grupos del tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de AEs (por ejemplo, todos los AEs, AEs de grado 3/4 y AEs graves) fue más elevada en los mayores (> 75 años) que en los sujetos más jóvenes (\leq 75 años de edad). Los AEs de Grado 3 o 4 en el sistema corporal de los trastornos generales y condiciones del sitio de la administración se informaron de forma consistente a una mayor frecuencia (con una diferencia de al menos el 5%) en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los TEAEs de grado 3 o 4 de los sistemas corporales en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos y los trastornos renales y urinarios (incluyendo la insuficiencia renal) también se informaron ligeramente, pero consistentemente, con más frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej., trastornos del sistema sanguíneo y linfático, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos y trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de la frecuencia incrementada de los AEs de grado 3/4 en sujetos mayores frente a sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los AEs graves se informaron generalmente con una frecuencia más alta en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Terapia de mantenimiento para MM: En general, el 10% (106/1018) de los pacientes tenía 65 años de edad o más, mientras que ningún paciente tenía más de 75 años de edad. Los AEs de grado 3 o 4 fueron más altos en el grupo REVLIMID (más del 5% más alto) en los pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. La frecuencia de los AEs de grado 3 o 4 en los trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron mayores en el grupo de REVLIMID (más alto del 5% más alto) en los pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. No hubo un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores en los estudios de mantenimiento de REVLIMID que experimentaran un AE grave o que discontinuaran la terapia debido a una AE para determinar si los pacientes ancianos responden de manera diferente a la seguridad, que los pacientes más jóvenes.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firma: KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

El MM después de por lo menos una terapia previa: De los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron REVLIMID/dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de REVLIMID. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes con MCL inscriptos en el ensayo de MCL, el 63 % tenía 65 años o más, mientras que el 22 % de los pacientes tenía 75 años o más. La frecuencia global de eventos adversos fue similar en pacientes de más de 65 años de edad y en pacientes más jóvenes (98 % vs. 100 %). La incidencia global de los eventos adversos de grado 3 y 4 también fue similar en estos 2 grupos de pacientes (79 % vs. 78 %, respectivamente). La frecuencia de eventos adversos fue más alta en pacientes de más de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (55 % vs. 41 %). No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes de más de 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Insuficiencia renal

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID basándose en el valor de aclaramiento de creatinina y para los pacientes en diálisis (ver *Posología y Administración*).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Toxicidad hematológica; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Tromboembolia venosa y arterial; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Segundas neoplasias primarias; [Ver *Advertencias y Precauciones*]

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


Karina A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.M. 11362 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

- Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona [ver Advertencias y Precauciones]
- Hepatotoxicidad; [Ver Advertencias y Precauciones]
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad; [Ver Advertencias y Precauciones]
- Síndrome de lisis tumoral; [Ver Advertencias y Precauciones]
- Reacciones de llamarada en el tumor; [Ver Advertencias y Precauciones]
- Alteración de la movilización de células madre. [Ver Advertencias y Precauciones]
- Trastornos tiroideos [Ver Advertencias y Precauciones]
- Mortalidad prematura en pacientes con MCK [ver Advertencias y Precauciones]

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

MM recientemente diagnosticado – Terapia de combinación con REVLIMID

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio fase 3 de gran volumen que recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID con dosis baja de dexametasona (Rd) administrada en 2 duraciones de tiempo diferentes (es decir, hasta enfermedad progresiva [Rama Rd Continuous; N = 532] o por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Rama Rd18; N = 540] o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (Rama MPT; N = 541) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de la duración del tratamiento en la rama Rd Continuous fue de 80,2 semanas (rango 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango 0,16 a 56,7).

En general, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron comparables en la rama Rd Continuous y en la rama Rd18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones de Grado 3 o 4 informadas con más frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipocalemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones se produjo en la rama Rd Continuous (75%) en comparación con la rama MPT (56%). Hubo más reacciones adversas por infecciones grado 3,4 y serias en la rama Rd Continuous que en la rama MPT o en la Rd18.

En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción de la dosis de REVLIMID fueron eventos de infección (28,8%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de REVLIMID fue de 7 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducción de la dosis de Revlimid en la rama Rd Continuous fueron los eventos hematológicos (10,7%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de REVLIMID fue de 16 semanas. En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron los eventos de infección (3,4%).

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 61 de 328

En ambas ramas Rd, las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron en general mayores en los primeros 6 meses de tratamiento, y luego las frecuencias disminuyeron a lo largo del tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto por las cataratas. La frecuencia de la aparición de cataratas aumentó a lo largo del tiempo con 0,7% durante los primeros 6 meses y hasta 9,6% hacia el segundo año de tratamiento con Rd Continuous.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas informadas para las ramas de tratamiento Rd Continuous, Rd18 y MPT.

Tabla 12: Todas las reacciones adversas en $\geq 5,0\%$ y reacciones adversas de grado 3/4 en $\geq 1,0\%$ de los pacientes en las ramas Rd Continuous o Rd18*

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^g	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)
Pirexia ^c	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)
Dolor de tórax no cardíaco ^f	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	<1%	<1%	<1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)
Dolor abdominal ^{g,f}	109 (20,5)	78 (14,4)	60 (11,1)	7 (1,3)	9 (1,7)	<1%
Dispepsia ^f	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	<1%	<1%	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32,0)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7,0)	34 (6,3)	28 (5,2)
Espasmos musculares ^f	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	<1%	<1%	<1%
Artralgia ^f	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	9 (1,7)	8 (1,5)	8 (1,5)
Dolor óseo ^f	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Dolor en las extremidades ^f	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	8 (1,5)	8 (1,5)	7 (1,3)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	<1%	<1%	<1%
Dolor de tórax musculoesquelético ^f	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	6 (1,1)	<1%	<1%
Debilidad muscular ^f	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	<1%	8 (1,5)	<1%
Dolor de cuello ^f	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	<1%	<1%	<1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)
Nasofaringitis ^f	80 (15,0)	54 (10,0)	33 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infección del tracto urinario ^f	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	8 (1,5)	8 (1,5)	<1%
Infección del tracto respiratorio superior ^{c,g,f}	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	<1%	8 (1,5)	<1%

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: CARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Neumonía ^{c,d}	93 (17,5)	87 (16,1)	56 (10,4)	60 (11,3)	57 (10,5)	41 (7,6)
Infección del tracto respiratorio ^h	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)
Gripe ^f	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Gastroenteritis ^f	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	0 (0,0)	< 1%	< 1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Rinitis ^f	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepsis ^{c,d}	33 (6,2)	26 (4,8)	18 (3,3)	26 (4,9)	20 (3,7)	13 (2,4)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	< 1%	0 (0,0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33,0)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	60 (11,1)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^{c,e}	117 (22,0)	89 (16,5)	113 (20,9)	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)
Epistaxis ^f	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Dolor orofaríngeo ^f	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5,1)	29 (5,4)	< 5%	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Hipocalemia ^h	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)
Hiper glucemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación ^h	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	8 (1,5)	13 (2,4)	9 (1,7)
Gota ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ^{h,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)
Hiponatremia ^{h,e}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APNADGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Erupción cutánea	139 (26,1)	151 (28,0)	105 (19,4)	39 (7,3)	38 (7,0)	33 (6,1)
Prurito ^f	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0,0)
Depresión	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^{c%}	55 (10,3)	39 (7,2)	22 (4,1)	30 (5,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Hipotensión ^{c%}	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	11 (2,1)	8 (1,5)	6 (1,1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	< 1%	6 (1,1)	6 (1,1)
Contusión ^f	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)
Cataratas subcapsulares ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias						
Disminución del peso	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarto de miocardio (incluido el agudo) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluida la aguda) ^{c@,f}	49 (9,2)	54 (10,0)	37 (6,8)	28 (5,3)	33 (6,1)	29 (5,4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^c						
^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0,0)

Nota: Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contabilizado una sola vez bajo el SOC/PT aplicable. Sistema Corporal / Reacción Adversa.

^a Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en por lo menos 5,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 2,0% mayor (%) en las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

^b Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

^c Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

^d Los términos preferentes para el Sistema corporal y trastornos de la sangre y del sistema linfático se incluyeron por criterio médico como reacciones adversas conocidas para Rd Continuous/Rd18, y también se han informado como serias.

^e Nota a pie de página "a" no aplicable

^f Nota a pie de página "b" no aplicable.

@ - reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal

% - reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró de amenaza de vida (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluyó con los casos de muerte)

*Las reacciones adversas incluidas en los términos de reacciones adversas combinadas:

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal

Neumonías: neumonía, neumonía lobar, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por pneumocystis jiroveci, neumonía por legionella, neumonía estafilocócica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por escherichia, neumonía estreptocócica, neumonía viral

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por klebsiella, sepsis por pseudomonas

Erupción cutánea: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción cutánea pustular

Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis venosa de las extremidades, trombosis venosa.

MM recientemente diagnosticada - Terapia de mantenimiento con Revlimid después de Auto-HSCT:

Los datos fueron evaluados en 1018 pacientes en dos ensayos aleatorios quienes recibieron al menos una dosis de REVLIMID 10 mg diarios como terapia de mantenimiento después de auto-HSCT hasta la enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento con REVLIMID fue de 30,3 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y 24,0 meses para el Estudio de Mantenimiento 2 (rango general en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A partir de la fecha de corte del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) en el grupo del Estudio de Mantenimiento 1 de REVLIMID estaban todavía en tratamiento y ninguno de los pacientes en el grupo del Estudio de Mantenimiento 2 de REVLIMID a estaba aún en tratamiento en la misma fecha de corte.

Las reacciones adversas incluidas en el Estudio de Mantenimiento 1 incluyeron los eventos reportados después del trasplante (conclusión de altas dosis de melfalán / auto-HSCT) y el período de tratamiento de mantenimiento. En el Estudio de Mantenimiento 2, las reacciones adversas fueron sólo del período del tratamiento de mantenimiento. En general, las reacciones adversas más frecuentes (más del 20% en el grupo

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

KARINA A. FLORES
CD-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 65 de 328

REVLIMID) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, rash, fatiga, astenia, espasmo muscular y pirexia. Las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes (más del 20% en el grupo REVLIMID) incluyeron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas graves de infección pulmonar y neutropenia (más del 4,5%) se produjeron en el grupo de REVLIMID.

Para REVLIMID, las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción de la dosis fueron eventos hematológicos (29,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuente que condujeron a la reducción de la dosis de REVLIMID fueron eventos hematológicos (17,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron trombocitopenia (2,7%) en el Estudio de Mantenimiento 1 y neutropenia (2,4%) en el Estudio de Mantenimiento 2.

Las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron generalmente más altas en los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante el tratamiento.

La Tabla 13 resume las reacciones adversas notificadas para los grupos de tratamiento de REVLIMID y de mantenimiento con placebo.

Tabla 13: Todas las reacciones adversas en el $\geq 5.0\%$ y de Grado 3/4 en el $\geq 1.0\%$ de los pacientes en los grupos de REVLIMID frente a Placebo *

Reacción adversa Sistema corporal	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las reacciones adversas [a]		Reacciones adversas Grado 3/4 [b]		Todas las reacciones adversas [a]		Grade 3/4 Adverse Reactions [b]	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos								
Neutropenia ^{e %}	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
Trombocitopenia ^{e %}	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
Leucopenia ^e	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
Anemia	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
Linfopenia	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
Panцитopenia ^{c,d %}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)
Neutropenia febril ^e	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)
Infecciones e Infestaciones^e								
Infección del tracto respiratorio superior ^e	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 FERNANDA KRUMHOLTZ
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Infección neutropénica	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neumonías* ^c %	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
Bronquitis ^c	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Nasofaringitis ^c	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
Rinitis ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis ^c	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gripe ^c	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
Infección pulmonar ^c	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^c	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
Infección ^c	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección del tracto urinario ^{c,d}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteriemia ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección de herpes ^{c,d}	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)
Sepsis* ^{c,d} ®	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Trastornos Gastrointestinales								
Diarrea	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
Náuseas ^c	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vómitos	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipación ^c	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Dolor abdominal ^c	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)

Dolor abdominal superior ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Astenia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
Fatiga	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Pirexia ^c	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019



 Karina A. Flores

 SU-DELEGADA TÉCNICA

 APODERADA

 M.N. 11562 - M.P. 14128


 MONTE VERDE S.A.

Piel seca ^c	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erupción cutánea	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Prurito	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos del Sistema nervioso								
Parestesia ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neuropatía Periférica* ^c	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Dolor de cabeza ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigaciones								
Aumento de la alanina aminotransferasa	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Hipopotasemia	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Deshidratación	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Espasmos musculares ^e	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Mialgia ^c	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
Dolor musculoesquelético ^c	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos Hepatobiliares								
Hiperbilirrubinemia ^c	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^c	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disnea ^{c,c}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
Rinorrea ^c	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolia pulmonar ^{c,d}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda* ^{c,d,%}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)								
Síndrome mielodisplásico ^{c,d,e}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Reacción adversa Sistema corporal	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las reacciones adversas [a]		Reacciones adversas Grado 3/4 [b]		Todas las reacciones adversas [a]		Grade 3/4 Adverse Reactions [b]	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos								
Neutropenia ^{c,%}	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
Trombocitopenia ^{c,%}	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
Leucopenia ^c	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
Anemia	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
Linfopenia	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
Pancitopenia ^{c,d,%}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)

REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT


 MARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Neutropenia febril ^c	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)
---------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	----------	----------	----------	----------

Infecciones e Infestaciones^a								
Infección del tracto respiratorio superior ^c	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección neutropénica	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neumonías ^{a c %}	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
Bronquitis ^c	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Nasofaringitis ^c	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
Rinitis ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis ^c	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gripe ^c	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
Infección pulmonar ^c	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^c	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
Infección ^c	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección del tracto urinario ^{c de}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteriemia ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección de herpes ^c	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)
Sepsis ^{a c d @}	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Trastornos Gastrointestinales								
Diarrea	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
Náuseas ^c	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vómitos	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipación ^c	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Dolor abdominal ^c	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
Dolor abdominal superior ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Astenia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
Fatiga	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Pirexia ^c	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Piel seca ^c	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erupción cutánea	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Prurito	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos del Sistema nervioso								
Parestesia ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neuropatía Periférica ^{a c}	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Dolor de cabeza ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2.2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Investigaciones

REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 Fátima KARINA A. FLORES
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Aumento de la alanina aminotransferasa	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Hipopotasemia	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Deshidratación	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Espasmos musculares ^e	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Mialgia ^e	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
Dolor musculoesquelético ^e	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos Hepatobiliares								
Hiperbilirubinemia ^e	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disnea ^{e,e}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
Rinorrea ^e	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolia pulmonar ^{e,d}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda ^{e,e,d,%}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)								
Síndrome mielodisplásico ^{e,d,e}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Nota: Los AE se codifican en el sistema corporal / reacción adversa usando MedDRA v15.1. Un sujeto con múltiples apariciones de un AE se cuenta sólo una vez en cada categoría de AE.

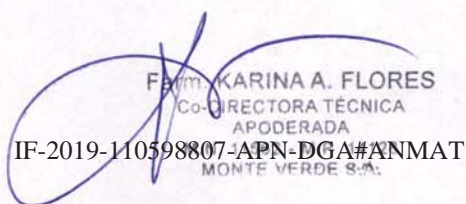
- ^a Todos los AEs emergentes del tratamiento en al menos el 5% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos 2% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^b Todos los AEs de grado 3 o 4 emergentes en el tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^c Todos los AEs graves emergentes del tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^d Nota al pie de página "a" no aplicable para ninguno de los estudios.
- ^e Nota al pie de página "b" no aplicable para ningún estudio.
- [@] ADRs donde al menos uno tuvo resultado fatal.
- [%] ADRs donde por lo menos uno fue considerado como una amenaza para la vida (si el resultado del evento fue la muerte, se incluye con los casos de muerte).
- [#] Todas las reacciones adversas bajo el Sistema Corporal de Infecciones e Infestaciones excepto las infecciones raras de interés para la Salud Pública serán consideradas catalogadas.
- * Reacciones adversas para términos de ADR combinados (basados en TEAE PTs relevantes incluidos en los Estudios de Mantenimiento 1 y 2 [según MedDRA v 15.1]):
 Neumonías: Bronconeumonía, Neumonía de Lobar, Neumonía por Pneumocystis jiroveci, Pneumonia klebsiella, Pneumonia legionella, Neumonía micoplasmal, Neumonía neumocócica, Neumonía estreptocócica, Neumonía viral, Trastorno pulmonar, Neumonitis
 Sepsis: sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, sepsis, choque séptico, sepsis estafilocócica
 Neuropatía periférica: Neuropatía periférica, Neuropatía motora periférica, Neuropatía sensitiva periférica, Polineuropatía
 Trombosis venosa profunda: Trombosis venosa profunda, Trombosis, Trombosis venosa

Después de por lo menos una terapia previa para MM

En dos estudios, se evaluaron datos de 703 pacientes, quienes recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID/dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una

REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019


 KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 MONTE VERDE S.A.

SECRETARIA DE AGRICULTURA, Pecuária e Pesca
SECRETARIA DE DEFESA CONSUMIDOR
SECRETARIA DE DEFESA INDUSTRIAL
SECRETARIA DE DEFESA FISCAL
SECRETARIA DE DEFESA JURÍDICA
SECRETARIA DE DEFESA LOGÍSTICA
SECRETARIA DE DEFESA OPERACIONAL
SECRETARIA DE DEFESA TÉCNICA

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis de REVLIMID en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de REVLIMID/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las tablas 14, 15 y 16 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 14: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 2\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona		
Sistema Corporal	REVLIMID/Dex*	Placebo/Dex*
Reacciones adversas	(N = 353)	(N = 350)
	n (%)	n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia [®]	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia [®]	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia [®]	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,94)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea [®]	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas [®]	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos [®]	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal [®]	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 Soledad Flores
 Soledad Flores
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoaestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía ^d	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección del tracto urinario	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Incremento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)
Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalcemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda ^e	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Sub-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Tabla 15: Reacciones adversas grado 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal Reacción adversa	REVLIMID/Dex[#] (N = 353) n (%)	Placebo/Dex[#] (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia [§]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [@]	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia [@]	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril [§]	8 (2,3)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [§]	29 (8,2)	12 (3,4)
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía [@]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección del tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [@]	14 (4,0)	3 (0,9)
Distrés respiratorio [@]	4 (1,1)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [@]	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2,0)	1 (0,3)
Náuseas [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [@]	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiencia cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 MONTE VERDE S.A.

Mareos	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos oculares		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

Tabla 164: Reacciones adversas graves reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal Reacción adversa	REVLIMID/Dex [®] (N = 353) n (%)	Placebo/Dex [®] (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia febril [%]	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [®]	26 (7,4)	11 (3,1)
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía	33 (9,3)	21 (6,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [®]	13 (3,7)	3 (0,9)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [®]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva [®]	5 (1,4)	0 (0,00)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular [®]	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [®]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de hueso	4 (1,1)	0 (0,0)

Para las tablas 14, 15 y 16 de arriba:

[®] reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal.

[%] reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró que puso en peligro la vida (si el resultado de la reacción fue muerte, se incluye en los casos de muerte).

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con REVLIMID/dexametasona fue 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
 ANOTADA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

placebo/dexametasona fue 23 semanas. Esto debería considerarse cuando se compara la frecuencia de reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

Tromboembolia venosa y arterial

TEV y TEA están aumentados en pacientes tratados con REVLIMID

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% en el grupo placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% (seria o de grado 3/4) en el grupo placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuaciones debido a reacciones adversas vinculadas con la embolia pulmonar informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, la frecuencia de reacciones adversas de embolia pulmonar fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT para las reacciones adversas (todos los grados: 3,9%, 3,3% y 4,3%, respectivamente), reacciones adversas serias (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente), y reacciones adversas grado 3/4 (3,8%, 3,0% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o severa (1,7%) en una tasa más alta en el grupo de REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,6% y 0,6% respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación debido a reacciones adversas de infarto de miocardio (incluido el agudo) fue de 0,8% en el grupo de REVLIMID/dexametasona y ninguna en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa (todos

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807
Firma: KARINA A. FLORES
ABOGADA EN LEGISLACIÓN TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%), o como una reacción adversa severa (1,9%, 0,6% y 0,9%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente

Se informó ACV como una reacción adversa seria (2,3%) o severa (2,0%) en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,9% y 0,9% respectivamente en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación por ACV fue del 1,4% en el grupo REVLIMID/ dexametasona y del 0,3% en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó ACV como una reacción adversa (todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6 % y 0,6%) o como una reacción adversa severa (0,6%, 0,6%, 0,2%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Otras reacciones adversas después de por lo menos una terapia previa para MM :

En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas no descritas más arriba que se produjeron en una proporción del $\geq 1\%$ y de por lo menos dos veces el porcentaje de placebo.

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune; hemofilia adquirida.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endocrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar.

Investigaciones: pruebas de la función hepática con resultados anormales, incremento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios del estado de ánimo, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastorno del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel.

Infecciones e infestaciones : Reactivación viral por Hepatitis B y Herpes Zoster

Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

• Neumonía (5,9%) del PETHEMA GEM2012

En el estudio PETHEMA GEM2012, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib subcutáneo y dexametasona fueron: neuropatía periférica (35.2%), neutropenia (31.9%), 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%), linfopenia (52.2%).

Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En el estudio SWOG S0777 (Grupo B (RVd), n = 262), las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron:

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 77 de 328

KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron: Fatiga (73.7%), neuropatía periférica (71.8%), trombocitopenia (57.6%), estreñimiento (56.1%), hipocalcemia 50.0%).

Síndromes mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con deleción del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en todos los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de REVLIMID. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos observados informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Le siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La tabla 17 resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con deleción del 5q. La tabla 18 resume las reacciones adversas grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los estudios de rama única realizados, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que están relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 17: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® en el estudio clínico de SMD relacionado con deleción del 5q

Sistema corporal/Evento Adverso [a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100,0)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(61,5)
Neutropenia	87	(58,8)
Anemia	17	(11,5)
Leucopenia	12	(8,1)
Neutropenia febril	8	(5,4)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Prurito	62	(41,9)
Erupción cutánea	53	(35,8)
Piel seca	21	(14,2)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	12	(8,1)
Mayor transpiración	10	(6,8)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema	8	(5,4)
Trastornos gastrointestinales		

REV PI AR-006 _ Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 ANNA FLORES
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14126
 MONTE VERDE S.A.

Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Nasofaringitis	34	(23,0)
Tos	29	(19,6)
Disnea	25	(16,9)
Faringitis	23	(15,5)
Epistaxis	22	(14,9)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	10	(6,8)
Bronquitis	9	(6,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(19,6)
Dolor de cabeza	29	(19,6)
Hipoestesia	10	(6,8)
Disgeusia	9	(6,1)
Neuropatía periférica	8	(5,4)
Infecciones e infestaciones		

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT



 PATRICIA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Infección del tracto respiratorio superior	22	(14,9)
Neumonía	17	(11,5)
Infección del tracto urinario	16	(10,8)
Sinusitis	12	(8,1)
Celulitis	8	(5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	16	(10,8)
Anorexia	15	(10,1)
Hipomagnesemia	9	(6,1)
Investigaciones		
Aumento de alanina aminotransferasa	12	(8,1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10,1)
Depresión	8	(5,4)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6,8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6,1)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(6,8)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5,4)

[a] El sistema corporal y los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. El sistema corporal y los eventos adversos se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría de EA.

Tabla 18: Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia^[1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio		
Eventos adversos^[2]	10 mg (N=148)	
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131	(88,5)
Neutropenia	79	(53,4)
Trombocitopenia	74	(50,0)
Neumonía	11	(7,4)
Erupción cutánea	10	(6,8)
Anemia	9	(6,1)
Leucopenia	8	(5,4)
Fatiga	7	(4,7)
Disnea	7	(4,7)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Dolor de espalda	7	(4,7)
Neutropenia febril	6	(4,1)
Náuseas	6	(4,1)
Diarrea	5	(3,4)
Pirexia	5	(3,4)
Sepsis	4	(2,7)
Mareos	4	(2,7)
Granulocitopenia	3	(2,0)
Dolor de tórax	3	(2,0)
Embolia pulmonar	3	(2,0)
Dificultad respiratoria	3	(2,0)
Prurito	3	(2,0)
Pancitopenia	3	(2,0)
Calambre muscular	3	(2,0)
Infección del tracto respiratorio	2	(1,4)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1,4)
Astenia	2	(1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1,4)
Epistaxis	2	(1,4)
Hipoxia	2	(1,4)
Efusión pleural	2	(1,4)
Neumonitis	2	(1,4)
Hipertensión pulmonar	2	(1,4)
Vómitos	2	(1,4)
Aumento de la transpiración	2	(1,4)
Artralgia	2	(1,4)
Dolor en las extremidades	2	(1,4)
Dolor de cabeza	2	(1,4)
Síncope	2	(1,4)

^[1] Eventos adversos con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo general de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) versión 2.

^[2] Los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría del evento adverso.

En otros estudios clínicos de REVLIMID en pacientes con SMD, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descritos en las tablas 17 ó 18:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: anemia hemolítica tipo cálida, infarto esplénico, depresión
REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos del colon, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda, colecistitis, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: infección, bacteremia, infección de línea central, infección por Clostridium, infección de oído, sepsis por *Enterobacter*, infección por hongos, infección viral por herpes, gripe, infección del riñón, sepsis por *Klebsiella*, neumonía lobar, infección localizada, infección oral, infección por *Pseudomonas*, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia post-procedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión de médula espinal.

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre, cultivo negativo, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática con resultados anormales, aumento de troponina I.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, pirofosfato condrocalcinosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquioloalveolar, cáncer de pulmón con metástasis, linfoma, cáncer de próstata con metástasis.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, disminución del nivel de conciencia, disartria, migraña, compresión de médula espinal, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculos uretrales, masa renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancia.

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

M.N. 11552 - M.P. 14128

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofilica febril aguda.

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno de la arteria aorta, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Linfoma de células del manto (LCM)

En el ensayo de LCM, un total de 134 pacientes recibieron al menos 1 dosis de REVLIMID. La mediana de edad fue de 67 años (rango 43-83 años), 128/134 (96 %) eran caucásicos, 108/134 (81 %) eran hombres y 82/134 (61 %) tenía una duración de LCM de al menos 3 años.

La Tabla 19 resumen las reacciones adversas más frecuentemente observadas independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los 134 pacientes tratados en este estudio, la mediana de duración del tratamiento fue de 95 días (1-1002 días). Setenta y ocho pacientes (58 %) recibieron 3 o más ciclos de terapia, 53 pacientes (40 %) recibieron 6 o más ciclos y 26 pacientes (19 %) recibieron 12 o más ciclos. Setenta y seis pacientes (57 %) experimentó al menos una interrupción de dosis debido a eventos adversos, y 51 pacientes (38 %) experimentaron al menos una reducción de dosis debido a eventos adversos. Veintiséis pacientes (19 %) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Tabla 19: Incidencia de reacciones adversas (≥10%) o eventos adversos (EA) grados 3/4 (en al menos 2 pacientes) con linfoma de células de manto

Sistema Corporal/Evento adverso	Todos los EAs ¹ (N=134) n (%)	EAs ² grados 3/4 (N=134) n (%)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección		
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Pirexia ⁵	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia ⁵	19 (14)	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ⁵	42 (31)	8 (6)
Náuseas	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos ⁵	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominal ⁵	13 (10)	5 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	18 (13)	2 (1)
Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular ⁵	8 (6)	2 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (28)	1 (<1)

REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 84 de 328

FARM. PARINA S.A.
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Sistema Corporal/Evento adverso	Todos los EAs ¹ (N=134) n (%)	EAs ² grados 3/4 (N=134) n (%)
Disnea ⁵	24 (18)	8 (6)
Efusión pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Insuficiencia respiratoria ⁵	2 (1)	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
Infecciones e infestaciones		
Neumonía ^{@ 5}	19 (14)	12 (9)
Infección respiratoria superior	17 (13)	0
Celulitis ⁵	3 (2)	2 (1)
Bacteriemia ⁵	2 (1)	2 (1)
Sepsis estafilocócica ⁵	2 (1)	2 (1)
Infección del tracto urinario ⁵	5 (4)	2 (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash +	30 (22)	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Thrombocitopenia ^{% 5}	48 (36)	37 (28)
Anemia ⁵	41 (31)	15 (11)
Leucopenia ⁵	20 (15)	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril ⁵	8 (6)	8 (6)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipocalcemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación ⁵	10 (7)	4 (3)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia Renal ⁵	5 (4)	2 (1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión ^{@ 5}	9 (7)	4 (3)
Trombosis venosa profunda ⁵	5 (4)	5 (4)
Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		
Exacerbación tumoral	13 (10)	0

REV PI AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 C/ DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Sistema Corporal/Evento adverso	Todos los EAs ¹		EAs ² grados 3/4	
	(N=134)	n (%)	(N=134)	n (%)
Carcinoma de células escamosas de la piel ⁵	4	(3)	4	(3)
Exploraciones complementarias				
Disminución de peso	17	(13)	0	

1-Eventos adversos del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento con $\geq 10\%$ de pacientes

2-Eventos adversos grado 3/4 del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos emergente de grado 3/4 emergentes del tratamiento en 2 o más pacientes

5-Eventos adversos serios del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento en 2 o más pacientes

@ - Eventos adversos en los que al menos uno provocó un resultado fatal

% - Eventos adversos en los que al menos uno se consideró con riesgo de muerte (si el resultado fue la muerte, se incluyó con casos de muerte)

- Todos los eventos adversos bajo el Sistema Corporal de Infecciones a excepción de infecciones raras de interés para la Salud Pública se considerará enumerado

+ - Todos los eventos adversos bajo términos del nivel alto (HLT) de erupción cutánea se considerarán enumerados

Las siguientes reacciones adversas que se manifestaron en otras indicaciones , que incluyen otro estudio sobre MCL y no se describen anteriormente han sido reportados (5%-10%) en pacientes tratados con monoterapia de REVLIMID para linfoma de células de manto.

Trastorno cardíaco: insuficiencia cardíaca

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos generales y alteraciones en la zona de la administración: escalofríos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en las extremidades

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica, letargo

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca, sudoración nocturna

Los siguientes eventos adversos serios no descriptos anteriormente y reportados en 2 o más pacientes tratados con monoterapia de REVLIMID para linfoma de células de manto.

Trastornos sanguíneos y linfáticos: Neutropenia

Trastornos cardíacos: infarto de miocardio (incluido infarto agudo de miocardio –MI-), taquicardia supraventricular

Infecciones e infestaciones: Colitis por clostridium difficile, sepsis

Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de células basales

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

DR. CARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

mundial con REVLIMID. Debido a que una población de tamaño incierto reporta voluntariamente estas reacciones, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, enfermedad aguda de injerto contra el huésped (tras trasplante hematopoyético alogénico)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos): Síndrome de lisis tumoral, reacción de exacerbación tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática (incluyendo fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica / colestásica mixta, pruebas de laboratorio hepáticas, transitorias anormales.

Infecciones e infestaciones: Reactivación viral (como el virus de la hepatitis B y el herpes zóster [culebrilla]). Se han reportado casos de leucoencefalopatía progresiva multifocal.

Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel. (011) 4509-7100

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de sobredosis de lenalidomida en pacientes con MM, SMD o LCM. En estudios de búsqueda de dosis en sujetos sanos, algunos sujetos fueron expuestos hasta 200 mg (administrados como 100 mg dos veces al día) y, en estudios de dosis únicas, algunos sujetos fueron expuestos hasta 400 mg.

Los principales efectos adversos informados fueron prurito, urticaria, erupción cutánea, y transaminasas hepáticas elevadas. En ensayos clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia y la trombocitopenia.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACION

Almacenar a temperatura inferior a 30°C

Manejo y eliminación

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

Firma: KARINA A. FLORES
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Se debe tener cuidado con el manejo de REVLIMID. Las cápsulas de REVLIMID no deben abrirse ni romperse. Si el polvo de la cápsula de REVLIMID toma contacto con la piel, lávela inmediata y cuidadosamente con agua y jabón. Si REVLIMID toma contacto con las membranas mucosas, limpie bien con agua.

Se deben considerar procedimientos para el manejo y el desecho adecuados de fármacos anticancerígenos. Se han publicado diversas pautas sobre el tema.

Recetar no más de un suministro para 28 días.

PRESENTACIÓN

**Cápsulas REVLIMID 20 mg:
21 Cápsulas**

Fecha de última revisión: May 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR. 54360

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40, Km 155 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

ELABORADO POR:

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

o

PENN PHARMACEUTICALS LIMITED (23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar, Gwen, NP2 3 AA, Reino Unido)

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019

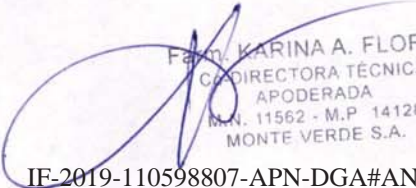

Farm. MARINA A. FLORES
Co DIRECTORA TÉCNICA
ASOCIADO
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: CELGENE INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1,
Boudry 2017, Suiza.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle
8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

REV PI AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Nov2019


Firma: KARINA A. FLORES
C/DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109853508- MONTE VERDE - Prospecto 20 mg - Certificado N54360.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 86 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:08 -03:00

de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

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

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.

Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

Síndromes mielodisplásicos

REVLIMID está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por deleción del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

Linfoma de células del manto

REVLIMID está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.

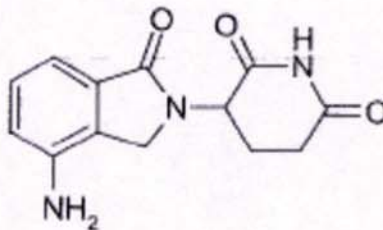
Limitaciones de uso

- REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

DESCRIPCIÓN

REVLIMID, un análogo de talidomida, es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas. El nombre químico es 3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl) piperidina-2,6-diona y tiene la siguiente estructura química:

Estructura Química de Lenalidomida



La fórmula empírica para lenalidomida es $C_{13}H_{13}N_3O_3$, y el peso molecular en gramos es 259,3.

Lenalidomida es un polvo sólido de color blancuzco a amarillo pálido. Es soluble en mezclas de solvente orgánico/agua, y solventes acuosos buffer. Lenalidomida es más soluble en solventes orgánicos y soluciones de pH bajo. La solubilidad fue significativamente menor en buffers menos ácidos, variando entre 0,4 y 0,5 REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 2

Arm. KARINA A. FLORES
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

mg/mL. Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y puede existir como las formas ópticamente activas S (-) y R (+), y se produce como una mezcla racémica con una rotación óptica neta de cero.

REVLIMID® está disponible en cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg para administración oral. Cada cápsula contiene lenalidomida como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. La carcasa de las cápsulas de 5 mg y 25 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 10 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, óxido de hierro amarillo, y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 15 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, y tinta negra.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomodulatorias, antiangiogénicas y antineoplásicas. Las actividades celulares de lenalidomida están mediadas a través de su cereblon objetivo, un componente de un complejo enzimático de ubiquitina ligasa E3 anillo cullin. In vitro, en presencia de la droga, las proteínas sustrato (incluyendo Aiolos, Ikaros y CK1 α) están dirigidas a la ubiquitinación y posterior degradación que conduce a efectos citotóxicos directos e inmunomoduladores. La lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células tumorales hematopoyéticas incluyendo MM, linfoma de células de manto y síndromes mielodisplásicos *in vitro* por delección del 5q. La lenalidomida provoca una demora en el crecimiento del tumor en algunos modelos de tumores hematopoyéticos no clínicos *in vivo*, que incluyen el MM. Las propiedades inmunomoduladoras de lenalidomida incluyen una cantidad incrementada y la activación de linfocitos T y de las células asesinas naturales (NK), el aumento de números de células NKT dando lugar a la citotoxicidad celular directa y reforzada dependiente de anticuerpos mediados por células (ADCC) a través de la secreción aumentada de interleukina-2 e interferón gamma, cantidades incrementadas de células NKT y la inhibición de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por monocitos. En las células de MM, la combinación de lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación de células y la inducción de apoptosis.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de lenalidomida en el intervalo QTc en 60 hombres sanos en un estudio, riguroso de QT. A una dosis dos veces superior a la dosis máxima recomendada, lenalidomida no prolongó el intervalo QTc. El límite superior más grande del IC bilateral del 90 % de las diferencias entre lenalidomida y el placebo fue menor a 10 ms.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de dosis únicas y múltiples de REVLIMID en pacientes con MM o SMD, las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron entre 0,5 y 6 horas después de la dosis. La disposición farmacocinética de dosis únicas y múltiples de lenalidomida es lineal con los valores de AUC y C_{max} que se incrementan proporcionalmente con la dosis. La administración

de dosis múltiples de REVLIMID a la dosis recomendada no tiene como resultado acumulación del fármaco. La administración de una dosis única de 25 mg de REVLIMID con una comida rica en materia grasa en sujetos sanos reduce el grado de absorción, con una disminución aproximada del 20% en el AUC y una disminución del 50% en la C_{max} . En los ensayos clínicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de REVLIMID, el fármaco se administró sin considerar la ingesta de alimentos. REVLIMID puede administrarse con o sin alimentos.

La absorción oral de lenalidomida en pacientes con MCL es similar a la observada en pacientes con MM o SMD.

Distribución

La unión *in vitro* de [14 C]-lenalidomida a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 30%.

Lenalidomida está presente en el semen a las 2 horas (1379 ng/eyaculado) y a las 24 horas (35 ng/eyaculado) de la administración de REVLIMID 25 mg diarios.

Eliminación

La semivida media de lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, MDS o MCL.

Metabolismo

Lenalidomida tiene un metabolismo limitado. Lenalidomida sin metabolizar es el componente predominante en circulación en humanos. Dos son los metabolitos identificados, 5-hidroxi-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida; cada uno constituye menos del 5% de los niveles circulantes totales de droga.

Excreción

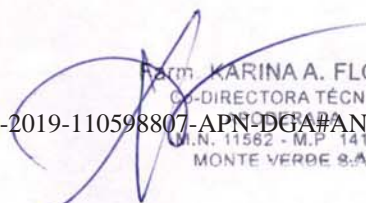
La eliminación es principalmente renal. Después de la administración única por vía oral de [14 C]-lenalidomida (25 mg) a sujetos sanos, aproximadamente el 90% y el 4% de la dosis radioactiva se eliminó dentro de los diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radioactiva se excretó como lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas. Hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida representó el 4,6% y el 1,8% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular.

La semivida media de lenalidomida es 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, SMD o MCL.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal: Ocho sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr) de 50 a 79 ml / min calculados con Cockcroft-Gault), 9 sujetos con insuficiencia renal moderada (CLcr de 30 a 49 ml / min), 4 sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml / min), y 6 pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requirieron diálisis se les administró una sola dosis de 25 mg de REVLIMID. Tres sujetos sanos de edad similar con función renal normal (CLcr > 80 ml / min) también recibieron una dosis única de 25 mg de REVLIMID. Cuando la CLcr disminuyó, la vida media aumentó y el aclaramiento de la droga disminuyó linealmente. Los pacientes con insuficiencia moderada y grave tuvieron un aumento de 3 veces la vida media y una disminución de 66% a 75% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Los

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 4


Farm. KARINA A. FLORES
Cp-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14124
MONTE VERDE S.A.

pacientes en hemodiálisis (n = 6) tuvieron un aumento aproximado de 4,5 veces en la vida media y una disminución del 80% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 30% de la droga en el cuerpo se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID en pacientes con insuficiencia renal basándose en el valor CL_{Cr} (*ver Posología y Administración*).

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el límite superior normal (ULN) o cualquier aspartato transaminasa mayor que la ULN) no influyó en la disposición de la lenalidomida. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Otros Factores Intrínsecos: La edad (39 a 85 años), el peso corporal (33 a 135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, MDS o MCL) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de una dosis individual o múltiple de dexametasona (40 mg) no tuvo un efecto clínico en la farmacocinética de dosis múltiple de REVLIMID (25 mg).

La coadministración de REVLIMID (25 mg) después de dosis múltiples de un inhibidor de la P-gp tal como quinidina (600 mg dos veces/día) no aumentó significativamente la C_{max} o la AUC de lenalidomida.

La coadministración del inhibidor de la P-gp y del sustrato temsirolimus (25 mg) con REVLIMID (25 mg) no alteró significativamente la farmacocinética de lenalidomida, temsirolimus o sirolimus (metabolito del temsirolimus).

Estudios *in vitro* demostraron que REVLIMID es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). REVLIMID no es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama humano (BCRP), de los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, de transportadores de anión orgánico (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido IB1 de transporte de anión orgánico (OATP1B1), transportadores de catión orgánico (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de toxina de extrusión y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y transportadores nuevos de catión orgánico (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de P-GP, bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, u OCT2. Lenalidomida no inhibe o induce las isoenzimas CYP450. La lenalidomida tampoco inhibe la formación de la glucuronidación de bilirrubina en las microsomas de hígado humano con UGT1A1 genotipado como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma Múltiple

Ensayo clínico abierto, aleatorizado, en pacientes con MM recientemente diagnosticado:

Se realizó un ensayo aleatorizado, de centros múltiples, abierto, de 3 ramas de 1.623 pacientes para comparar la eficacia y la seguridad de REVLIMID y dosis baja de dexametasona (Rd) administrado por 2 duraciones de tiempo diferentes a melfalán, prednisona y talidomida (MPT) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no eran candidatos para trasplante de células madre (SCT). En la primera rama del estudio,

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 5

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firma KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

se administró Rd de forma continua hasta progresión de la enfermedad [rama Rd Continuous]. En la segunda rama, se administró Rd por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, rama Rd18]. En la tercera rama, se administró melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). A los fines de este estudio, un paciente que tenía < 65 años de edad no era candidato para un SCT si el paciente se negaba a someterse a terapia de SCT o el paciente no tenía acceso al SCT debido al costo o a otros motivos. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización por edad (≤ 75 vs. >75 años), etapa (etapas I y II de ISS vs. etapa III) y país.

Los pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 recibieron REVLIMID 25 mg una vez por día los Días 1 a 21 de ciclos de 28 días. Se administró dexametasona 40 mg una vez por día los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona fue de 20 mg por vía oral una vez por día los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis inicial y los regímenes para Rd Continuous y Rd18 se ajustaron de acuerdo con la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica, siendo la aspirina la utilizada con mayor frecuencia.

Las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban balanceadas entre las 3 ramas. En general, los pacientes del estudio tenían enfermedad en etapa avanzada. De la población total del estudio, la mediana de la edad fue 73 en las 3 ramas, con el 35% de los pacientes totales > 75 años de edad; el 59% tenía etapa ISS I/II; el 41% tenía etapa ISS III; el 9% tenía insuficiencia renal severa (clearance de creatinina [CLCr] < 30 ml/min); 23% tenía insuficiencia renal moderada (CLCr > 30 a 50 ml/min); 44% tenía insuficiencia renal leve (CLCr > 50 a 80 ml/min). En cuanto al estado funcional según ECOG, el 29% tenía Grado 0, el 49% tenía Grado 1, el 21% Grado 2, y 0,4% \geq Grado 3.

El criterio de valoración de eficacia primaria, Supervivencia libre de progresión (PFS), se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de la progresión de la enfermedad según determinó el Comité independiente de adjudicación de respuesta (IRAC), en base a los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre mieloma múltiple (IMWG) o muerte por cualquier causa, lo que se produjera primero durante el estudio hasta el final de la fase de seguimiento de PFS. Para el análisis de eficacia de todos los criterios de valoración, la comparación primaria fue entre las ramas Rd Continuous y MPT. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla a continuación. La PFS fue significativamente más prolongada con Rd Continuous que con MPT: HR 0,72 (IC del 95%: 0,61-0,85 $p < 0,0001$). Un menor porcentaje de sujetos en la rama Rd Continuous en comparación con la rama MPT tuvo eventos de PFS (52% vs. 61%, respectivamente). La mejoría en la mediana del tiempo de PFS en la rama Rd Continuous en comparación con la rama MPT fue de 4,3 meses. La tasa de respuesta del mieloma fue mayor con Rd Continuous en comparación con MPT (75,1% vs. 62,3%); con una respuesta completa en 15,1% de los pacientes en la rama Rd Continuous vs. 9,3% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses en la rama Rd Continuous vs. 2,8 meses en la rama MPT.

Para el análisis intermedio de sobrevida total (OS), con corte de datos el 3 de marzo de 2014, la mediana del tiempo de seguimiento para todos los pacientes sobrevivientes es de 45,5 meses, con 697 eventos de muerte, lo que representa el 78% de los eventos preespecificados necesarios para el análisis final planificado de sobrevida total (697/896 de los eventos de OS finales). La HR de la OS observada fue 0,75 para Rd

Continuous vs. MPT (IC del 95% = 0,62; 0,90).

Tabla 1: Resumen de resultados clínicos – Estudio MM-020 (población con intención de tratar- ITT-)

	Rd Continuous (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS - IRAC (meses)^a			
Cantidad de eventos PFS	278 (52,0)	348 (64,3)	334 (61,1)
Mediana ^a del tiempo PFS, meses (IC 95%) ^b	25,5 (20,7, 29,4)	20,7 (19,4, 22,0)	21,2 (19,3, 23,2)
HR [IC 95%] ^c ; valor de p ^d			
Rd Continuous vs. MPT	0,72 (0,61, 0,85); <0,0001		
Rd Continuous vs. Rd18	0,70 (0,60, 0,82)		
Rd18 vs. MPT	1,03 (0,89, 1,20)		
Sobrevida total (meses)^b			
Cantidad de eventos de muerte	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
Mediana ^a del tiempo OS, meses (95% CI) ^b	58,9 (56,0, NE) ^f	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [IC 95%] ^c			
Rd Continuous vs. MPT	0,75 (0,62, 0,90)		
Rd Continuous vs. Rd18	0,91 (0,75, 1,09)		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69, 0,99)		
Tasa de respuesta^e - IRAC, n (%)^g			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta total: CR, VGPR, o PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

CR = respuesta completa; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; IRAC = Comité independiente de adjudicación de respuesta; M = melfalán; NE = no estimable; OS = supervivencia total; P = prednisona; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida; VGPR = respuesta parcial muy buena; vs = versus.

^a La mediana se basa en el estimado de Kaplan-Meier.

^b El intervalo de confianza del 95% (IC) acerca de la mediana.

^c En base al modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo relacionadas con las ramas de tratamiento indicadas.

^d El valor de p se basa en la prueba de log-rank no estratificada de las diferencias de la curva de Kaplan-Meier entre las ramas de tratamiento indicadas.

^e Mejor evaluación de respuesta durante la fase de tratamiento del estudio

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 7

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

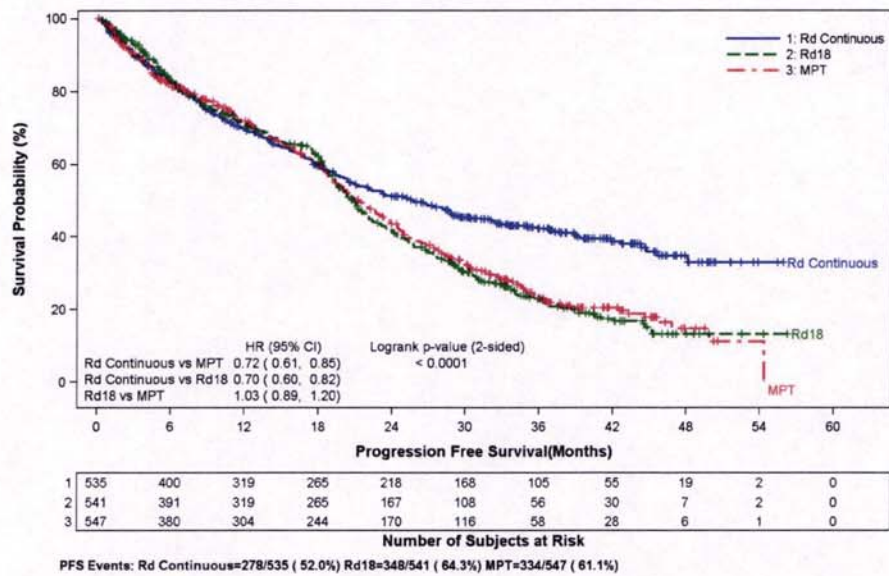
^f Incluye pacientes sin datos de evaluación de respuesta o cuya única evaluación fue "respuesta no evaluable".

^g Fecha de corte de datos = 24 de mayo de 2013.

^h Fecha de corte de datos = 3 de marzo de 2014.

**Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión según evaluación del IRAC (población ITT)
entre ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT**

Fecha de corte: 24 de mayo de 2013



KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN=DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.
 Página 99 de 328

IC = intervalo de confianza; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; IRAC = Comité independiente de adjudicación de respuesta; M = melfalán; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Tabla 2: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad - Estudios de mantenimiento 1 y 2

	Estudio de Mantenimiento 1		Estudio de Mantenimiento 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
Edad (años)				
Promedio	58.0	58.0	57.5	58.1
(Min, max)	(29.0, 71.0)	(39.0, 71.0)	(22.7, 68.3)	(32.3, 67.0)
Sexo, n (%)				
Masculino	121 (52)	129 (56)	169 (55)	181 (59)
Femenino	110 (48)	100 (44)	138 (45)	126 (41)
Etapa ISS al momento del diagnóstico, n (%)				
Etapa I o II	120 (52)	131 (57)	232 (76)	250 (81)
Etapa I	62 (27)	85 (37)	128 (42)	143 (47)
Etapa II	58 (25)	46 (20)	104 (34)	107 (35)
Etapa III	39 (17)	35 (15)	66 (21)	46 (15)
Faltante	72 (31)	63 (28)	9 (3)	11 (4)
CrCl en el Post-auto-HSCT, n (%)				
< 50 mL/min	23 (10)	16 (7)	10 (3)	9 (3)
≥ 50 mL/min	201 (87)	204 (89)	178 (58)	200 (65)
Faltante	7 (3)	9 (4)	119 (39)	98 (32)

Fecha de corte de datos = 1° de marzo de 2015.

El

criterio principal de valoración de la eficacia de ambos estudios fue la PFS definida desde la aleatorización a la fecha de progresión o muerte, lo que tuvo lugar primero; los estudios individuales no fueron impulsados para un criterio de valoración de la supervivencia general. Ambos estudios fueron desenmascarados por las recomendaciones de sus respectivos comités de monitoreo de datos y después de superar los umbrales respectivos para los análisis provisionales preestablecidos de PFS. Después del desenmascaramiento, los pacientes siguieron siendo monitoreados como antes. Se permitió a los pacientes en el grupo placebo del Estudio de Mantenimiento 1 cruzarse para recibir REVLIMID antes de la progresión de la enfermedad (76 pacientes [33%] cruzaron a REVLIMID); a los pacientes en el Estudio de Mantenimiento 2 no se les recomendó cruzar. Los resultados de la eficacia se resumen en la siguiente tabla. En ambos estudios, el análisis primario de la PFS al momento de desenmascaramiento fue significativamente más largo con REVLIMID comparado con placebo: el Estudio de Mantenimiento 1 HR 0,38 (IC del 95%: 0,27-0,54 p <0,001) y el Estudio de Mantenimiento 2 HR 0,50 (IC del 95%: 0,39- 0,64 p <0,001). Para ambos estudios, la PFS se actualizó con una fecha de corte el 1° de marzo de 2015, como se muestra en la tabla y los siguientes gráficos de Kaplan Meier. Con un seguimiento más prolongado (promedio 72,4 y 86,0 meses, respectivamente), los análisis actualizados de la PFS para ambos estudios continúan mostrando una ventaja de la PFS para REVLIMID comparado con placebo: el Estudio de Mantenimiento 1 HR 0,38 (IC del 95%: 0,28-0,50) con la PFS promedio de 68,6 meses y el Estudio de Mantenimiento 2 HR 0,53 (IC del 95%: 0,44-0,64) con una PFS promedio de 46,3 meses.

El análisis descriptivo de los datos de la OS (supervivencia general, por sus siglas en inglés) con fecha de corte el 1° de febrero de 2016 se proporciona en la Tabla 3. El tiempo promedio de seguimiento fue de 81,6 y 96,7 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y el Estudio de Mantenimiento 2, respectivamente. La OS promedio fue de 111,0 y 84,2 meses para REVLIMID y placebo, respectivamente, para el Estudio de Mantenimiento 1 y 105,9 y 88,1 meses para REVLIMID y placebo, respectivamente, para el Estudio de Mantenimiento 2.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 10

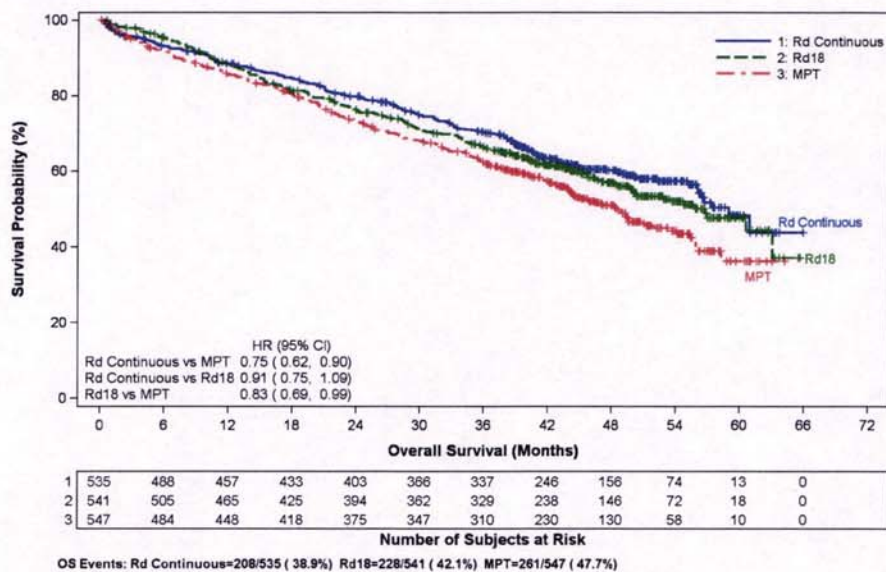
Firma: KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida total (población ITT) entre ramas

Rd Continuous, Rd18 y MPT

Fecha de corte: 3 de marzo de 2014



IC = intervalo de confianza; d = dosis baja de dexametasona; HR = hazard ratio; M = melfalán; P = prednisona; R = lenalidomida; Rd Continuous = Rd administrada hasta documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administrada por ≤ 18 ciclos; T = talidomida

Ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo - Mantenimiento después del auto-HSCT:

Se realizaron dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con REVLIMID en el tratamiento de pacientes con MM después del auto-HSCT. En el estudio de mantenimiento 1, los pacientes entre 18 y 70 años de edad que habían sido sometidos a terapia de inducción seguida de auto-HSCT, fueron elegibles. La terapia de inducción debe haber ocurrido dentro de los 12 meses. Dentro de 90 a 100 días después del auto-HSCT, los pacientes con al menos una respuesta estable de la enfermedad fueron aleatorizados 1: 1 para recibir REVLIMID o mantenimiento con placebo. En el Estudio de Mantenimiento 2, los pacientes con edades <65 años al momento del diagnóstico que habían sido sometidos a terapia de inducción seguida de auto-HSCT y habían logrado al menos una respuesta estable de la enfermedad en el momento de la recuperación hematológica, fueron elegibles. Dentro de los 6 meses después del auto-HSCT, los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir REVLIMID o mantenimiento con placebo. Los pacientes elegibles para ambos ensayos tuvieron CLcr de ≥ 30 ml / minuto.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 11

Firm. KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

En ambos estudios, la dosis de mantenimiento de REVLIMID fue de 10 mg una vez al día, los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días, podría aumentarse a 15 mg una vez al día, después de 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis y el tratamiento debía ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del paciente por otra razón. La dosis se redujo, o el tratamiento se interrumpió temporalmente o se detuvo, según fue necesario para manejar la toxicidad. Un aumento de dosis a 15 mg una vez al día se realizó para 135 pacientes (58%) en el estudio de mantenimiento 1 y en 185 pacientes (60%) en el estudio de mantenimiento 2.

La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes fueron similares en los dos estudios y reflejaron una población típica de MM después del auto-HSCT (ver Tabla 4).

Tabla 3: Supervivencia libre de progresión y supervivencia general de la aleatorización en los Estudios de Mantenimiento 1 y 2 (población ITT post-auto-HSCT)

	Estudio de Mantenimiento 1		Estudio de Mantenimiento 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
PFS en el desenmascaramiento				
Eventos PFS n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
Promedio en meses [IC del 95%]	33.9 [NE, NE]	19.0 [16.2, 25.6]	41.2 [38.3, NE]	23.0 [21.2, 28.0]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.38 [0.27, 0.54]		0.50 [0.39, 0.64]	
Prueba del orden logarítmico valor de p ₃	<0.001		<0.001	
PFS en el análisis de actualización 1 Marzo 2015 (Estudios 1 y 2)				
Eventos PFS n (%)	97 (42)	116 (51)	191 (62)	248 (81)
Promedio en meses [IC del 95%]	68.6 [52.8, NE]	22.5 [18.8, 30.0]	46.3 [40.1, 56.6]	23.8 [21.0, 27.3]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.38 [0.28, 0.50]		0.53 [0.44, 0.64]	
OS en el análisis de actualización 1 Feb 2016 (Estudios 1 y 2)				
Eventos OS n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
Promedio en meses [IC del 95%]	111.0 [101.8, NE]	84.2 [71.0, 102.7]	105.9 [88.8, NE]	88.1 [80.7, 108.4]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0.59 [0.44, 0.78]		0.90 [0.72, 1.13]	

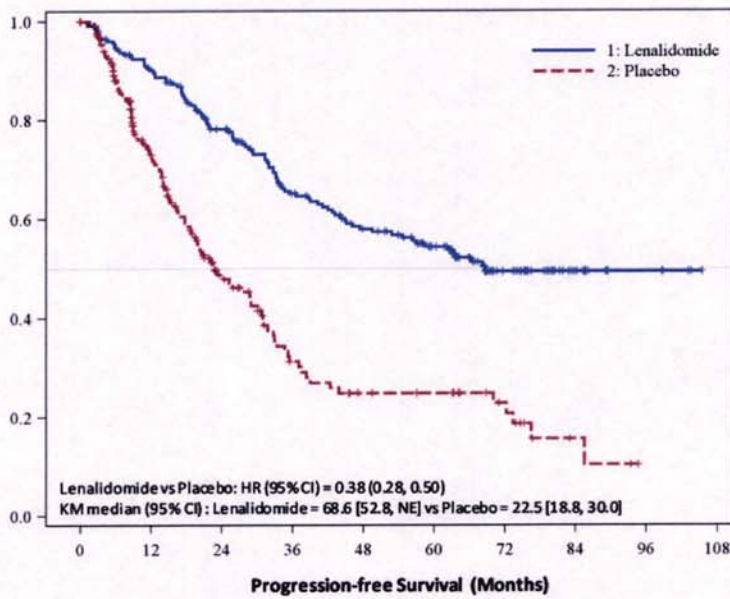
Fecha del desenmascaramiento en el Estudio de Mantenimiento 1 y 2 = 17 de diciembre de 2009 y 7 de julio de 2010, respectivamente.
Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza;
ITT = intención de tratar; NE = no estimable; PFS = supervivencia libre de progresión
La PFS en el momento del desenmascaramiento para el Estudio de Mantenimiento 2 se basó en la evaluación por un Comité de Revisión Independiente. Todos los demás análisis de la PFS se basaron en la evaluación por el investigador.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 12


 Firm. KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Nota: El promedio se basa en la estimación de Kaplan-Meier, con IC del 95% sobre el promedio del tiempo total de la PFS. El cociente de riesgo se basa en un modelo de riesgo proporcional estratificado por factores de estratificación que comparan las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento (lenalidomida: placebo).

Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de la aleatorización (Población ITT Post-Auto-HSCT) en el Estudio de Mantenimiento 1 entre los grupos REVLIMID y Placebo (Fecha de corte de datos actualizada el 1 de marzo de 2015)



1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

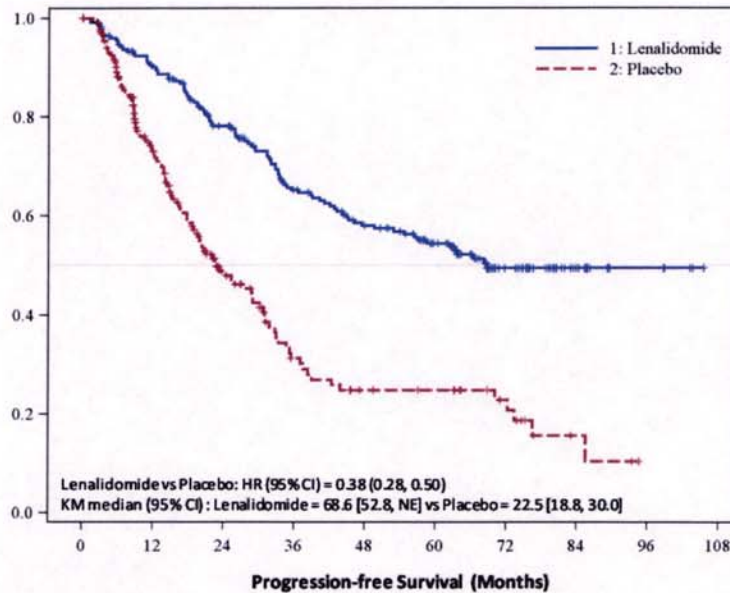
Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo; ITT = intención de tratar; KM = Kaplan - Meier; PFS = supervivencia libre de progresión; Vs = versus

Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de la aleatorización (Población ITT Post-Auto-HSCT población) en el Estudio de Mantenimiento 2 entre los grupos REVLIMID y Placebo (Fecha de corte de datos actualizada el 1 de marzo de 2015)

Farm. KARINA A. FLORES
 CG-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11562 - M.P. 14126
 MONTE VERDE S.A.



1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

Auto-HSCT = trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgo; ITT = intención de tratar; KM = Kaplan - Meier; PFS = supervivencia libre de progresión; Vs = versus

Estudios clínicos abiertos, aleatorizados en pacientes con MM después de al menos una terapia previa.

Se realizaron dos estudios aleatorizados (Estudios 1 y 2) para evaluar la eficacia y seguridad de REVLIMID. Estos estudios de centros múltiples, multinacionales, a doble-ciego, controlados con placebo compararon REVLIMID más terapia de pulsos con dexametasona en dosis alta por vía oral con la terapia con dexametasona sola en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido por lo menos un tratamiento anterior. Estos estudios incluyeron a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$, SGOT/AST o SGT/ALT en sangre $\leq 3 \times$ límite superior de lo normal (ULN) y bilirrubina directa sérica $\leq 2 \text{ mg/dL}$.

En ambos estudios, los pacientes en el grupo REVLIMID/dexametasona tomaron 25 mg de REVLIMID por vía oral una vez por día en los días 1 a 21 y una cápsula de placebo similar una vez por día en los días 22 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes en el grupo placebo/dexametasona tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral una vez por día en los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de terapia.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 14

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 COORDINADORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral una vez por día en los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días después de los primeros 4 ciclos de terapia. En ambos estudios, el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

En ambos estudios, se permitieron ajustes de dosis en base a resultados clínicos y de laboratorio. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad [Ver Posología y Administración].

La tabla 4 resume las características basales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios. En ambos estudios, las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad fueron comparables entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 4: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad – Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Revlimid/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	Revlimid/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
Características del paciente				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
Min - Máx	36-86	37-85	33-84	40-82
Sexo				
Hombres	106 (60 %)	104 (59 %)	104 (59 %)	103 (59 %)
Mujeres	71 (40 %)	72 (41 %)	72 (41 %)	72 (41 %)
Raza/etnicidad				
Blanca	141 (80%)	148 (84 %)	172 (98 %)	175 (100 %)
Otra	36 (20 %)	28 (16 %)	4 (2 %)	0 (0 %)
Desempeño ECOG				
Estado 0-1	157 (89 %)	163 (95 %)	150 (85 %)	144 (82 %)
Características de la enfermedad				
Estadio basal de mieloma múltiple (Durie-Salmon)				
I	3 %	3 %	6 %	5 %
II	32 %	31 %	28 %	33 %
III	64 %	66 %	65 %	63 %
B2-microglobulina (mg/L)				
≤ 2,5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de terapias anteriores				
Nro. de terapias anteriores antimieloma				
1	38 %	38 %	32 %	33 %
≥2	62 %	62 %	68 %	67 %

Tipos de terapias anteriores				
Transplante de célula madre	62 %	61 %	55 %	54 %
Talidomida	42 %	46 %	30 %	38 %
Dexametasona	81 %	71 %	66 %	69 %
Bortezomib	11 %	11 %	5 %	4 %
Melfalán	33 %	31 %	56 %	52 %
Doxorubicina	55 %	51 %	56 %	57 %

El objetivo primario de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta la progresión (TTP, *Time To Progression*). TTP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de enfermedad progresiva.

Los análisis intermedios previamente planificados de ambos estudios mostraron que la combinación de REVLIMID/dexametasona fue significativamente superior a dexametasona sola para TTP. Los estudios fueron subsiguientemente abiertos para permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona aún en estudio recibieran tratamiento con la combinación REVLIMID/dexametasona. Para ambos estudios, se analizaron los datos de seguimiento prolongado acerca de la sobrevida con entrecruzamientos. En el estudio 1, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC 95%: 32,9; 47,4) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 31,6 meses (IC 95%: 24,1; 40,9) en el grupo placebo/dexametasona con un cociente de riesgo de 0,79 (IC 95%: 0,61 -1,03). En el estudio 2, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC 95%: 29,9; 46,6) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 30,8 meses (IC 95%: 23,5-40,3) en el grupo placebo/dexametasona, con un cociente de riesgo de 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

Tabla 5: Resultados del TTP en el estudio 1 y en el estudio 2

	Estudio 1		Estudio 2	
	REVLIMID/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	REVLIMID/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
TTP				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
TTP mediano en meses [IC 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i>) [IC 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,324 [0,240; 0,438]	
Prueba del orden logarítmico valor de p 3	<0,001		<0,001	
Respuesta				

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 16

Firma: KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Respuesta completa (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Respuesta parcial (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Respuesta global n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	<0,001		<0,001	
Cociente de posibilidades [IC 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		4,72 [2,98; 7,49]	

Figura : Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 1

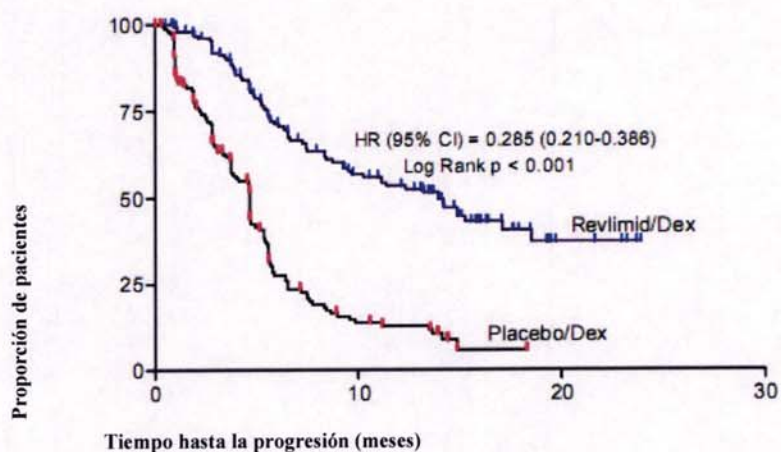
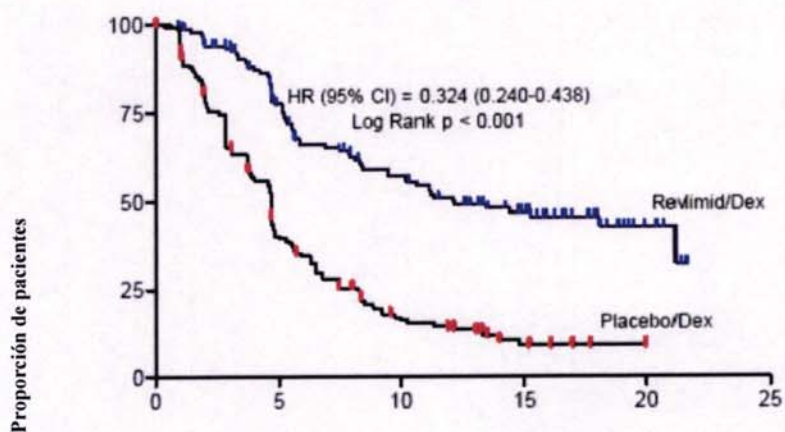


Figura : Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 2



REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 17

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Tiempo hasta la progresión (meses)

La experiencia clínica con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes no tratados previamente con mieloma múltiple elegibles para trasplante

La eficacia (según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional sobre mieloma (IMWG)) y la seguridad de la lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (RVd) se evaluaron en dos estudios multicéntricos de fase 3: PETHEMA GEM2012 e IFM 2009.

PETHEMA GEM2012

El estudio PETHEMA GEM2012 fue un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, controlado, abierto que comparó 2 regímenes de acondicionamiento antes del trasplante (busulfan-melfalán y MEL200) en sujetos que habían recibido RVd como terapia inicial. RVd se administró en seis ciclos de 4 semanas (24 semanas). Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral en los días 1-21, bortezomib subcutáneo 1.3 mg / m² en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 40 mg / día por vía oral en los días 1-4, 9-12 de ciclos repetidos de 28 días. Después del tratamiento inicial, los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento con busulfan-melfalán o MEL200 (aleatorización 1: 1) y ASCT. Los pacientes también recibieron dos ciclos adicionales (8 semanas) de RVd después de la ASCT. En total 458 pacientes fueron incluidos en el estudio.

En el estudio PETHEMA GEM2012, al final del tratamiento inicial con RVd, la tasa \geq VGPR fue del 67% y la tasa de CR fue del 33% con el 47% (217/458) de sujetos con MRD negativa (sensibilidad 10⁻⁴). De los sujetos con \geq VGPR, el 64% (196/305) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴). La tasa \geq VGPR postrasplante fue del 75% y la tasa de CR fue del 44% con 63% (287/458) de sujetos con MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴). De los sujetos con \geq VGPR, el 79% (271/344) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴).

IFM 2009

El estudio IFM 2009 fue un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, controlado, abierto que comparó RVd con y sin ASCT como tratamiento inicial para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que son elegibles para trasplante. Los pacientes recibieron lenalidomida 25 mg / día por vía oral los días 1 a 14, bortezomib intravenoso 1,3 mg / m² en los días 1, 4, 8 y 11 y dexametasona 20 mg / día por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de ciclos repetidos de 21 días. RVd se administró en 8 ciclos de 3 semanas (24 semanas) sin ASCT inmediato (grupo A) o tres ciclos de 3 semanas (9 semanas) antes de ASCT (grupo B). Los pacientes en el grupo B también recibieron dos ciclos adicionales de RVd de 3 semanas después de la ASCT. En total 700 pacientes fueron incluidos en el estudio.

En el estudio IFM 2009, al final del tratamiento inicial, la tasa \geq VGPR fue del 68%, con una tasa de CR del 31%. De los sujetos con \geq VGPR, el 57% (136/237) fue MRD negativo (sensibilidad 10⁻⁴).

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

El estudio SWOG S0777 evaluó la adición de bortezomib a una base de lenalidomida y dexametasona, como tratamiento inicial, seguido de Rd continuado hasta la progresión de la enfermedad, en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente que no estaban destinados para el trasplante de células madre.

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

La variable principal de eficacia en el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En total, se reclutaron 523 pacientes en el estudio, con 263 pacientes aleatorizados a RVd y 260 pacientes aleatorizados a Rd. La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibradas entre los grupos.

Los resultados de la PFS (revisión de IRAC, reglas de censura de la EMA) con un corte al 1° de diciembre de 2016, donde el tiempo de seguimiento promedio para los sujetos supervivientes fue de 60.6 meses, mostraron una reducción del 24% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de RVd (HR = 0,76; CI del 95%: 0,62 a 0,94). La mediana de la PFS general fue de 41,7 meses (CI del 95%: 33,1, 51,5) en el grupo de RVd frente a 29,7 meses (IC del 95%: 24,2, 37,8) en el grupo Rd.

Se observó una reducción del 28% en el riesgo de muerte para los sujetos en el grupo RVd en comparación con los del grupo Rd (HR = 0,72; IC del 95% = 0,56 a 0,94). La mediana de OS general fue de 89,1 meses (IC del 95% 76,1, NE) en el grupo RVd frente a 67,2 meses (CI del 95% 58,4, 90,8) en el grupo Rd. De manera similar, la tasa ≥ VGPR fue mayor en el grupo RVd (58%) en comparación con el grupo Rd (32%).

Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos (MM-020) de pacientes que tenían al menos 65 años de edad o, si eran menores de 65 años, no se consideraron candidatos para el trasplante de células madre porque se negaron a someterse a un trasplante de células madre o el trasplante de células madre no estaba disponible para el paciente debido al costo u otro motivo. El estudio (MM-020) comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) administradas durante 2 periodos de tiempo diferentes (es decir, hasta la enfermedad progresiva [Grupo Rd] o hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Grupo Rd18]) con el de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes se aleatorizaron (1: 1: 1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización por edad (≤ 75 versus > 75 años), etapa (Etapas ISS I y II versus Etapa III) y país. Los pacientes en los grupos Rd y Rd18 tomaron lenalidomida 25 mg una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos de 28 días según el protocolo del grupo. Dexametasona 40 mg se administró una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial y el régimen para Rd y Rd18 se ajustaron según la edad y la función renal. Los pacientes > 75 años recibieron una dosis de dexametasona de 20 mg una vez al día en 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 en el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS). En total, se incluyeron 1623 pacientes en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd., 541 pacientes aleatorizados a Rd18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. La demografía y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibradas en los 3 grupos. En general, los sujetos del estudio tenían enfermedad en etapa avanzada: del total de la población del estudio, el 41% tenía etapa III del ISS, el 9% tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLCr] <30 ml / min). La edad media fue de 73 en los 3 grupos.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 19

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 113 de 328

La PFS fue significativamente más larga con Rd (26,0 meses) que con MPT (21,9 meses): HR 0,69 (CI del 95%: 0,59-0,80 $p = <0,001$), lo que indica una reducción del 31% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. La misma proporción (10%) de eventos de muerte en el estudio contribuyó a la PFS en ambos grupos de tratamiento. La mejora en el tiempo medio de PFS en el grupo Rd en comparación con el grupo MPT fue de 4,3 meses. La tasa de respuesta del mieloma fue significativamente mayor con Rd en comparación con MPT (75.1% versus 62.3%; $p <0,00001$) con una respuesta completa en el 15.1% de los pacientes en el grupo Rd versus el 9.3% de los pacientes en el grupo MPT. El tiempo medio para la primera respuesta fue de 1.8 meses en el grupo Rd versus 2.8 meses en el grupo de MPT.

Para el análisis de la OS, la mediana de tiempo de seguimiento para todos los pacientes sobrevivientes es de 37.0 meses, con 574 eventos de muerte, con un 64% de ocurrencia (574/896) de los eventos finales de la OS. El HR observada fue de 0.78 para Rd versus MPT (CI del 95% = 0.64, 0.96; p nominal = 0.01685), lo que indica una reducción del 22% en el riesgo de muerte.

Experiencia clínica con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

La seguridad y la eficacia de la lenalidomida se evaluaron en un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 3 grupos (MM-015) en pacientes de 65 años o más y con una 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 de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1: 1: 1 a uno de los 3 grupos de tratamiento: grupo MPR + R - terapia combinada de inducción con MPR oral seguida de terapia de mantenimiento con lenalidomida; grupo MPR + p - terapia combinada de inducción de MPR oral seguida de tratamiento de mantenimiento con placebo; o grupo MPp + p - terapia combinada de inducción de MPp oral (MP + placebo) seguida de un tratamiento de mantenimiento con placebo.

La PFS fue de acuerdo con una revisión independiente cegada significativamente más larga con MPR + R que MP + p con un HR de 0.388 (CI del 95%: 0.274-0.550), lo que indica una reducción del 61% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con MPp + p.

Síndromes mielodisplásicos con anomalía citogenética por delección del 5q

Se evaluó la eficacia y seguridad de REVLIMID en pacientes con anemia dependiente de transfusión en MDSSMD de riesgo bajo o Intermedio 1 con una anomalía citogenética por delección del 5q (q31-33) en aislamiento o con anomalías citogenéticas adicionales, en una dosis de 10 mg una vez por día o 10 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días en un estudio abierto, de grupo único, en múltiples centros. El estudio principal no fue diseñado ni tenía la potencia para comparar de forma prospectiva la eficacia de los dos regímenes de administración. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 5 mg diarios y 5 mg día por medio, así como retrasos de dosis, por toxicidad (*Posología y administración*).

Este estudio principal reclutó a 148 pacientes que tenían anemia dependiente de transfusión de glóbulos rojos. La dependencia de la transfusión de glóbulos rojos se definió como haber recibido ≥ 2 unidades de glóbulos rojos dentro de las 8 semanas anteriores al tratamiento del estudio. El estudio incorporó a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥ 500 células/mm³, recuentos plaquetarios ≥ 50.000 /mm³, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dL, SGOT/AST o SGPT/ALT séricos ≤ 3 x límite superior del normal (ULN), y bilirrubina directa sérica $\leq 2,0$ mg/dL. Se permitió el factor estimulante de colonias de granulocitos para los pacientes que manifestaron neutropenia o fiebre asociada con neutropenia. Las características basales de los pacientes y relacionadas con la enfermedad se resumen en la tabla 6.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 20

Firma: KARINA A. FLORES
Cd. DIRECTORA TÉCNICA
MONTAÑAS
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Tabla 6: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad en el estudio sobre SMD

Global (N=148)		
Edad (años)		
Mediana	71,0	
Min, Máx	37,0	95,0
Género	n	(%)
Hombres	51	(34,5)
Mujeres	97	(65,5)
Raza	n	(%)
Blanca	143	(96,6)
Otra	5	(3,4)
Duración de SMD (años)		
Mediana	2,5	
Min, Máx	0,1	20,7
Anomalía citogenética Del 5 (q31-33)	n	(%)
Sí	148	(100,0)
Otras anomalías citogenéticas	37	(25,2)
Puntaje IPSS [a]	n	(%)
Bajo (0)	55	(37,2)
Intermedio-1 (0,5-1,0)	65	(43,9)
Intermedio-2 (1,5-2,0)	6	(4,1)
Alto ($\geq 2,5$)	2	(1,4)
Faltante	20	(13,5)
Clasificación FAB [b] de revisión central	n	(%)
RA	77	(52,0)
RARS	16	(10,8)
RAEB	30	(20,3)
CMML	3	(2,0)

^[a] Categoría de riesgo IPSS: Bajo (puntaje combinado = 0), Intermedio-1 (puntaje combinado = 0,5 a 1,0), Intermedio-2 (puntaje combinado = 1,5 a 2,0), Alto (puntaje combinado $\geq 2,5$); Puntaje combinado = (puntaje de blastos en médula + puntaje cariotipo + puntaje citopenia).

^[b] Clasificación francesa-norteamericana-británica (FAB) del SMD.

La frecuencia de independencia de transfusión de glóbulos rojos se modificó a partir de los criterios de REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 21

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 115 de 328

MARINA A. FLORES
 SUB-DIRECTORA TÉCNICA
 LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA
 M.N. 11602 - M.P. 14128
 MONTEVERDE C.A.

respuesta del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, *International Working Group*) para SMD. La independencia de transfusión de glóbulos rojos se definió como la ausencia de toda transfusión de glóbulos rojos durante 56 días (8 semanas) consecutivos "sucesivos" durante el período de tratamiento.

La independencia de transfusión se observó en 99/148 (67%) pacientes (IC 95% [59, 74]). La mediana de la duración desde la fecha cuando se declaró por primera vez la independencia de transfusión de glóbulos rojos (es decir, el último día del período de 56 días libre de transfusión) hasta la fecha cuando se recibió una transfusión adicional luego del período de 56 días libre de transfusión entre los 99 respondedores fue de 44 semanas (rango de 0 a >67 semanas). El 90% de los pacientes que lograron un beneficio en sus transfusiones lo hicieron al completar tres meses en el estudio.

Las tasas de independencia de transfusión de glóbulos rojos no se vieron afectadas por la edad o el género.

La dosis de REVLIMID se redujo o se interrumpió por lo menos una vez debido a un evento adverso en 118 (79,7%) de los 148 pacientes; la mediana de tiempo hasta la primera reducción o interrupción de dosis fue de 21 días (media, 35,1 días; rango, 2-253 días), y la mediana de la duración de la primera interrupción de dosis fue de 22 días (media, 28,5 días; rango, 2-265 días). Una segunda reducción o interrupción de dosis debido a eventos adversos fue necesaria en 50 (33,8%) de los 148 pacientes. La mediana del intervalo entre la primera y la segunda reducción o interrupción de dosis fue de 51 días (media, 59,7 días; rango, 15-205 días) y la mediana de la duración de la segunda interrupción de dosis fue de 21 días (media, 26 días; rango, 2-148 días).

Linfoma de células del manto

Se realizó un ensayo multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, abierto sobre lenalidomida como agente único para evaluar la seguridad y eficacia de esta droga en pacientes con linfoma de células de manto que han sufrido una recaída o fueron resistentes a bortezomib o al régimen que contiene bortezomib. A los pacientes con clearance de creatinina ≥ 60 mL/min se les administró lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días. A los pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 mL/min y < 60 mL/min se les administró lenalidomida a una dosis de 10 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento continuó hasta las siguientes situaciones: progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o suspensión del consentimiento.

El ensayo incluyó pacientes que tenían al menos 18 años de edad con LCM demostrada con biopsia, con enfermedad medible por medio de una tomografía computarizada. Se les requirió a los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y bortezomib, solo o en combinación. A los pacientes se les requirió que tengan una enfermedad resistente documentada (definida como sin respuesta de PR o de mejoría durante el tratamiento con bortezomib o con un régimen que contiene bortezomib), o enfermedad en recaída (definida como progresión dentro de un año posterior al tratamiento con bortezomib o con un régimen que contiene bortezomib). Al momento de la inscripción, los pacientes tuvieran recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥ 1500 /mm³, recuentos de plaquetas ≥ 60.000 /mm³, límite superior normal de SGOT/AST o SGPT/ALT $\leq 3x$ séricos a menos que existiera evidencia documentada de implicación del hígado por el linfoma, bilirrubina total sérica $\leq 1,5$ x ULN excepto en casos del síndrome de Gilbert o compromiso documentado del hígado por el linfoma y clearance de creatinina calculado (fórmula Cockcroft-Gault) ≥ 30 mL/min.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 22

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

La mediana de la edad era de 67 años (43-83), el 81 % eran hombres y el 96 % eran caucásicos. La tabla a continuación resume las características basales relacionadas con la enfermedad y la terapia previa contra el linfoma en el ensayo del linfoma de células de manto.

Tabla 7: Características basales relacionadas con la enfermedad y terapia previa contra el linfoma en el ensayo del linfoma de células de manto

Características basales de la enfermedad y terapia previa contra el linfoma	Total de pacientes (N=134)
ECOG Estado funcional^a – n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
Etapa avanzada de LCM, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
Puntaje MIPI alto o intermedio^b, n (%)	90 (67)
Carga tumoral alta^c, n (%)	77 (57)
Enfermedad voluminosa^d, n (%)	44 (33)
Enfermedad extranodal, n (%)	101 (75)
Número de terapias sistemáticas anti-linfoma previas, n (%)	
Mediana (rango)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Número de sujetos que recibieron una terapia previa conteniendo, n (%):	
Antraciclina/mitoxantrona	133 (99)
Ciclofosfamida	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
Resistente a terapia previa con bortezomib, n (%)	81 (60)
Resistente a la última terapia, n (%)	74 (55)
Trasplante autólogo previo de células madre o médula ósea	39 (29)

a) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

b) MIPI = MCL International Prognostic Index

c) La carga tumoral alta se define como al menos una lesión que es ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones que son ≥ 3 cm de diámetro

d) La enfermedad voluminosa se define como al menos una lesión que es ≥ 7 cm del diámetro más largo.

Los criterios de valoración en el ensayo de LCM fueron índice de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR). Un comité de revisión independiente determinó la respuesta sobre la base de la revisión de los escaneos radiográficos de acuerdo con una versión modificada de los Criterios de respuesta a los linfomas del taller internacional (Cheson, 1999). La DOR se define como el tiempo desde la respuesta inicial (al menos PR) hasta la progresión documentada de la enfermedad. Los resultados de eficacia de la población de LCM se basaron en todos los pacientes evaluables que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio y se presentan en la Tabla 8. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,2 meses (rango 1,8 a 13 meses).

Tabla 8: Resultados de respuesta en el ensayo pivotal del linfoma de células de manto

Análisis de respuesta (N = 133)	N (%)	CI 95%
Índice de respuesta global (IWRC) (CR + CRu + PR)	34 (26)	(18,4 ; 33,9)
Respuesta completa (CR + CRu)	9 (7)	(3,1; 12,5)
CR	1 (1)	
CRu	8 (6)	
Respuesta parcial (PR)	25 (19)	
Duración de la respuesta (meses)	Mediana	IC 95%
Duración de la respuesta global (CR + CRu + PR) (N = 34)	16,6	(7,7; 26,7)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid (Ver Advertencias y Precauciones)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 24

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
EVA KARINA FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

- Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona. El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, O
- los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea ($1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
- 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

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

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$)	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del 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
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Bortezomib ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$)	•			•				•			•											
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•										


 FIRMADA POR KARINA A. FLORES
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

- Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión

Continúe con Revlimid 25 mg 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 en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

- Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre.
Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del MM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a < 30.000/mcL Regresan a ≥ 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior < 30.000/mcL Regresan a ≥ 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a < 1000/mcL Regresan a ≥ 1000/mcL y neutropenia es la única toxicidad	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a ≥ 1000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 26

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Regresan a $\geq 1000/\text{mcl}$

Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica ($\text{ANC} \geq 1000/\text{mcl}$ y/o recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mcl}$). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 30.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior $< 30.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 27

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
FERNANDA A. FLORES
C.O. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

	inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

(ver Tabla 11)

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.0 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg 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 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/mcL$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/mcL$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 29

Firma. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

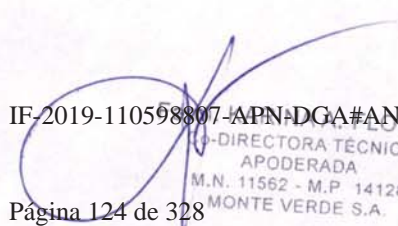
Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 30

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT


 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por \geq 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre (\geq 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

(ver Tabla 11)

Linfoma de células del manto

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 25 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días para el linfoma de células del manto en recidiva o refractario. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se manifieste una toxicidad inaceptable.

El tratamiento continúa, se modifica o se discontinúa sobre la base de los hallazgos clínicos o de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID.

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a < 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Regresan a \geq 50.000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:

Caen a <1000/mcL por al menos 7 días o Caen a <1.000/mcL con una temperatura asociada $\geq 38,5^{\circ}$ C o Caen a <500/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Regresan a $\geq 1.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en LCM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LCM:

(Ver Tabla 11)

Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM y para LCM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg Día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante


KARINA A. FLORES
DIRECTORA
APODERADA
M.N. 11552 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver *Posología y administración*).

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

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

Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente

Etapas de la reducción de la dosis	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 diarios o 5 mg cada 48 h

Trombocitopenia	Acción recomendada
Cuando las plaquetas	
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^\circ C$ y ANC $< 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9 / L$ o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre

Etapas de reducción de la dosis	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día continuamente	10 mg una vez al día continuamente
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 continuamente
Nivel de dosis -3	No aplica	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días
No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días		

^a Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1

Para cada caída posterior por debajo de 30×10^9	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

Etapas de reducción de la dosis		
	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 diarios o 5 mg cada 48hs	N/A

Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2,5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2,5 mg diarios o 5 mg 48 horas.

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

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38^\circ C$; $< 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC $\geq 1,500 / \mu L$ con un recuento de plaquetas $\geq 100,000 / \mu L$ al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

Pasos de reducción de dosis

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7.5 mg diarios o 15 mg cada 48 hs	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 diarios o 5 mg cada 48 h	N/A	0.25 mg/kg

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Primero descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$	Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.

** A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.*

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome mielodisplásico y linfoma de células del manto

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<25 \times 10^9 / L$ o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$, el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<50 \times 10^9 / L$ o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$ o caída a $<1 \times 10^9 / L$ durante al menos 7 días, o descensos a $<1 \times 10^9 / L$ con una temperatura asociada de $\geq 38,5^\circ C$.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

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

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a \leq grado 1.

Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación. El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a \leq grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa (\geq grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado 3/4

Para otras toxicidades de grado 3/4 que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua. Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 38

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMETS

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

ojos, deben enjuagarse con agua.

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes. Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante

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

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

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (CICr 80-50 mL / min).

Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50 \text{ mL} / \text{min}$) o grave ($\text{CICr} < 30 \text{ mL} / \text{min}$) o enfermedad renal en etapa terminal:

Función renal (CICr)	Ajuste de la dosis	
	Dosis inicial 25 mg	Dosis inicial 10 mg
Función renal normal / insuficiencia renal leve (CICr $\geq 50 \text{ mL} / \text{min}$)	25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CICr} < 50 \text{ mL} / \text{min}$)	10 mg ^a una vez al día	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal grave (CICr $< 30 \text{ mL} / \text{min}$, no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día o 15 mg ^b cada 2 días	2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal (CICr $< 30 \text{ mL} / \text{min}$, requiere diálisis)	5 mg una vez al día; En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.	2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana; En los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.

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

^b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Para el tratamiento de pacientes con MCL, se espera un efecto de la función renal en el nivel plasmático para principio activo análogo Revlimid al efecto observado en pacientes con MM y MDS. En pacientes con MCL e insuficiencia renal, la reducción de la dosis debe considerarse adecuadamente.

Tenga en cuenta que en pacientes con MCL con un aclaramiento de creatinina de entre 30 y 60 ml / min, la dosis inicial no debe exceder los 10 mg.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

Reacciones severas de hipersensibilidad

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad a lenalidomida o alguno de sus excipientes..

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 40

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
E. M. KARINA A. FLORES
SECRETARÍA DE SALUD
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 4 semanas después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar espermatozoides [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 4 semanas tras la discontinuación del medicamento ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción

(Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal [Ver Uso en Poblaciones Específicas], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo un Plan de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa son los siguientes:

- Los médicos deben estar registrados por el programa al inscribirse y cumplir con los requerimientos.
- Los pacientes deben firmar un Consentimiento informado y cumplir con los requerimientos. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos.

Solo debe entregarse REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo

Para mayor información acerca del programa comunicarse con Laboratorio Raffo al teléfono: 4509-7100 y /o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con REVLIMID.

Toda sospecha de exposición del feto a REVLIMID debe ser informada a ANMAT y al Laboratorio Raffo al teléfono: 4509-7100 y /o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos
REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 41

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
MADRINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de Revlimid en combinación con dexametasona, monitorea mensualmente (cada 4 semanas).

En pacientes con MM después de un trasplante autólogo de células madre, que toman Revlimid, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los primeros dos ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días, y luego una vez cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (1 semana) durante el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) hasta 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, el hemograma completo debe evaluarse cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple tratado previamente, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, se debe controlar con hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente a partir de entonces.

En pacientes que toman Revlimid para pacientes con MDS con delección 5q, se debe realizar un recuento sanguíneo completo de semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego mensualmente a partir de entonces.

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Los pacientes que toman REVLIMID para LCM deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2-4, y luego mensualmente

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 42

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
KASIANA FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

de ahí en adelante. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis.

En el ensayo de LCM, se informó neutropenia grado 3 y 4 en el 43 % de los pacientes. Se informó trombocitopenia grado 3 o 4 en el 28 % de los pacientes.

Infección con o sin neutropenia.

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones que incluyen neumonía. Se observó una tasa más alta de infecciones con Revlimid en combinación con dexametasona que con MPT. Se presentaron infección de grado ≥ 3 en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos para infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.), lo que permitirá que el tratamiento temprano reduzca la gravedad.

La reactivación de la hepatitis B se ha notificado raramente en pacientes que reciben lenalidomida que se han infectado previamente con el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de estos casos han progresado a insuficiencia hepática aguda lo que ha provocado la interrupción de la administración de lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. El estado del virus de la hepatitis B se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Para pacientes con resultado positivo para la infección por el HBV, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se use lenalidomida en pacientes previamente infectados con el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV a lo largo de la terapia.

Los pacientes con una edad basal > 75 años, Etapa III del ISS, ECOG PS ≥ 2 o CrCl <60 ml / min han demostrado una mayor tasa de intolerancia (AEs de Grados 3 o 4 AEs, SAEs, discontinuación debido a los AEs) cuando se administra lenalidomida en combinación. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para determinar su capacidad para tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 43

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 138 de 328

trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la supervivencia global fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 44

Firma: KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad.. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 45

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMATES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis.. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, *Chronic Lymphocytic Leukemia*) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados

Se recomienda el monitoreo y la evaluación de las reacciones de llamarada en el tumor en pacientes con LCM. La reacción de llamarada en el tumor puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). En el ensayo de LCM, 13/134 (10%) de los pacientes experimentaron reacciones de llamarada; todos los casos notificados fueron de grado 1 o 2. Todos los episodios tuvieron lugar en el ciclo 1 y un paciente desarrolló reacciones de llamarada nuevamente en el ciclo 11. Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En los pacientes con reacción de llamarada grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva la reacción de llamarada a \leq grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos al auto-HSCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 46

Firma: KARINA A. FLORES
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Mortalidad prematura en pacientes con MCL

En otro estudio MCL, hubo un aumento en las muertes prematuras (dentro de las 20 semanas), 12.9% en el grupo REVLIMID versus 7.1% en el grupo control. En el análisis exploratorio multivariable, los factores de riesgo de muerte prematura incluyen una carga tumoral alta, una puntuación MIPI en el momento del diagnóstico y un recuento alto de leucocitos (WBC) al inicio ($\geq 10 \times 10^9 / l$).

Uso en pacientes con falla de la función tiroidea: [Ver Reacciones Adversas].

Neuropatía periférica: [Ver Reacciones Adversas].

Electrofisiología cardíaca

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular (consulte "Propiedades / Efectos").

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de hacer una evaluación de riesgo-beneficio

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 47

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
FERRARI, KARINA A. FLORES
SUBDIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

en pacientes con mieloma múltiple que reciben REVLIMID.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, *Prothrombin Time*) y rango internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con MM que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Registro de exposición

Embarazo

Hay un registro de exposición del embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a REVLIMID durante el embarazo, así como las parejas femeninas de los pacientes varones que están expuestos a REVLIMID. Este registro también se utiliza para entender la causa raíz para el embarazo.

Resumen de riesgo

Basándose en el mecanismo de acción y hallazgos de estudios en animales [ver Datos en animales], **REVLIMID puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. REVLIMID es un análogo de la talidomida.**

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anomalías externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías del ojo (anofthalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. La lenalidomida cruzó la placenta después de la administración a conejas embarazadas y ratas preñadas [ver datos en animales]. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones, derive el paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento. Cualquier sospecha de exposición fetal a REVLIMID debe informarse a la ANMAT y al Laboratorio Raffo al teléfono: 4509-7100 y /o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. El riesgo de fondo estimado en la población general de los Estados Unidos de los REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 48

Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598897-APN-DGA#ANMAT
M.C. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

principales defectos de nacimiento es del 2% -4% y de aborto espontáneo es del 15%-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés*) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embrioletalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg.sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos.

Después de la administración oral diaria de lenalidomida desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la Gestación en conejas embarazadas, las concentraciones de lenalidomida en plasma fetal fueron de aproximadamente el 20-40% de la C_{max} materna. Después de una sola dosis oral a ratas embarazadas, se detectó lenalidomida en el plasma fetal y tejidos; las concentraciones de radiactividad en los tejidos fetales fueron generalmente inferiores a las de los tejidos maternos. Estos datos indicaron que la lenalidomida atravesaba la placenta.

Mujeres y varones de potencial reproductivo

Pruebas de Embarazo

REVLIMID puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo (*ver Uso en Poblaciones Específicas*). Verifique el estado del embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID y durante el tratamiento. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que deben evitar el embarazo 4 semanas antes del tratamiento, mientras están tomando REVLIMID, durante las interrupciones de la dosis y durante al menos 4 semanas después de completar el tratamiento.

Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una (1) prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [*Ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de la dosis, las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 49

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firma: KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 145 de 328
I.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A

irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Se debe realizar la prueba de embarazo y brindar asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con REVLIMID debe ser discontinuado durante esta evaluación.

Anticoncepción

Mujeres.

Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a la abstención de forma continua de tener relaciones sexuales heterosexuales o al uso de 2 métodos de control de natalidad confiable simultáneamente: una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales o implantes) y 1 método anticonceptivo eficaz adicional: látex masculino o preservativo sintético, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y continuar durante 4 semanas después de discontinuar el tratamiento con REVLIMID. La anticoncepción fiable está indicada incluso cuando ha habido un historial de infertilidad, a menos que sea consecuencia de una histerectomía. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser referenciadas a un proveedor calificado de métodos anticonceptivos de ser necesario.

Varones

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman REVLIMID. Por lo tanto, los hombres deben usar siempre un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con las mujeres con potencial reproductivo mientras toman REVLIMID y hasta 4 semanas después de suspender REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes varones que toman REVLIMID no deben donar espermatozoides.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de lenalidomida en la leche humana, los efectos de REVLIMID en el lactante amamantado, o los efectos de REVLIMID sobre la producción de leche. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes de producidas por REVLIMID, aconseje a las mujeres a que no amamenten durante el tratamiento con REVLIMID.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

Lenalidomida no fue mutagénica en la prueba de Ames de mutación bacteriana inversa y no indujo aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus timidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 50

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

RODRIGUA FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 146 de 328

morfológica en ensayo de embrión de hámster sirio ni indujo los micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea de ratas macho.

Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés*) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embrioletalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

MM en combinación: En general, de los 1613 pacientes del estudio de NDMM que recibieron tratamiento en el estudio, el 94% (1521/1613) tenía 65 años de edad o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Rd Continuous: 33%, Rd18: 34%, MPT: 33%). En general, en todos los grupos del tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de AEs (por ejemplo, todos los AEs, AEs de grado 3/4 y AEs graves) fue más elevada en los mayores (> 75 años) que en los sujetos más jóvenes de (\leq 75 años de edad). Los AEs de Grado 3 o 4 en el sistema corporal de los trastornos generales y condiciones del sitio de la administración se informaron de forma consistente a una mayor frecuencia (con una diferencia de al menos el 5%) en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los TEAEs de grado 3 o 4 de los sistemas corporales en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos y los trastornos renales y urinarios (incluyendo la insuficiencia renal) también se informaron ligeramente, pero consistentemente, con más con más frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej., trastornos del sistema sanguíneo y linfático, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos y trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de la frecuencia incrementada de los AEs de grado 3/4 en sujetos mayores frente a sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los AEs graves se informaron generalmente con

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 51

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

una frecuencia más alta en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Terapia de mantenimiento para MM: En general, el 10% (106/1018) de los pacientes tenía 65 años de edad o más, mientras que ningún paciente tenía más de 75 años de edad. Los AEs de grado 3 o 4 fueron más altos en el grupo REVLIMID (más del 5% más alto) en los pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. La frecuencia de los AEs de grado 3 o 4 en los trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron mayores en el grupo de REVLIMID (más alto del 5% más alto) en los pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. No hubo un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores en los estudios de mantenimiento de REVLIMID que experimentaran un AE grave o que discontinuaran la terapia debido a una AE para determinar si los pacientes ancianos responden de manera diferente a la seguridad, que los pacientes más jóvenes.

El MM después de por lo menos una terapia previa: De los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron REVLIMID/dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de REVLIMID. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con deleción del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

De los 134 pacientes con MCL inscritos en el ensayo de MCL, el 63 % tenía 65 años o más, mientras que el 22 % de los pacientes tenía 75 años o más. La frecuencia global de eventos adversos fue similar en pacientes de más de 65 años de edad y en pacientes más jóvenes (98 % vs. 100 %). La incidencia global de los eventos adversos de grado 3 y 4 también fue similar en estos 2 grupos de pacientes (79 % vs. 78 %, respectivamente). La frecuencia de eventos adversos fue más alta en pacientes de más de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (55 % vs. 41 %). No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes de más de 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 52

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
DIRETORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Insuficiencia renal

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID basándose en el valor de aclaramiento de creatinina y para los pacientes en diálisis (ver *Posología y Administración*).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Toxicidad hematológica; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Tromboembolia venosa y arterial; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Segundas neoplasias primarias; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Hepatotoxicidad; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Síndrome de lisis tumoral; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones de llamarada en el tumor; [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Alteración de la movilización de células madre. [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Trastornos tiroideos [Ver *Advertencias y Precauciones*]
- Mortalidad prematura en pacientes con MCK [ver *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

MM recientemente diagnosticado – Terapia de combinación con REVLIMID

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio fase 3 de gran volumen que recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID con dosis baja de dexametasona (Rd) administrada en 2 duraciones de tiempo diferentes (es decir, hasta enfermedad progresiva [Rama Rd Continuous; N = 532] o por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Rama Rd18; N = 540] o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (Rama MPT; N = 541) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de la duración del tratamiento en la rama Rd Continuous fue de 80,2 semanas (rango 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango 0,16 a 56,7).

En general, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron comparables en la rama Rd Continuous y en la rama Rd18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones de Grado 3 o 4 informadas con más

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 53

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
PRISCILLA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipocalemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones se produjo en la rama Rd Continuous (75%) en comparación con la rama MPT (56%). Hubo más reacciones adversas por infecciones grado 3,4 y serias en la rama Rd Continuous que en la rama MPT o en la Rd18.

En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción de la dosis de REVLIMID fueron eventos de infección (28,8%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de REVLIMID fue de 7 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducción de la dosis de Revlimid en la rama Rd Continuous fueron los eventos hematológicos (10,7%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de REVLIMID fue de 16 semanas. En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron los eventos de infección (3,4%).

En ambas ramas Rd, las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron en general mayores en los primeros 6 meses de tratamiento, y luego las frecuencias disminuyeron a lo largo del tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto por las cataratas. La frecuencia de la aparición de cataratas aumentó a lo largo del tiempo con 0,7% durante los primeros 6 meses y hasta 9,6% hacia el segundo año de tratamiento con Rd Continuous.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas informadas para las ramas de tratamiento Rd Continuous, Rd18 y MPT.

Tabla 12: Todas las reacciones adversas en $\geq 5,0\%$ y reacciones adversas de grado 3/4 en $\geq 1,0\%$ de los pacientes en las ramas Rd Continuous o Rd18*

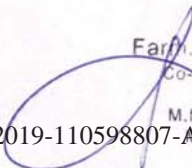
Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^g	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)
Pirexia ^c	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)
Dolor de tórax no cardíaco ^f	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	<1%	<1%	<1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)
Dolor abdominal ^h ^f	109 (20,5)	78 (14,4)	60 (11,1)	7 (1,3)	9 (1,7)	<1%
Dispepsia ^f	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	<1%	<1%	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32,0)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7,0)	34 (6,3)	28 (5,2)
Espasmos musculares ^f	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	<1%	<1%	<1%
Artralgia ^f	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	9 (1,7)	8 (1,5)	8 (1,5)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 54

Firma: KARINA A. FLORES
 DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Dolor óseo ^f	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Dolor en las extremidades ^f	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	8 (1,5)	8 (1,5)	7 (1,3)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	< 1%	< 1%	< 1%
Dolor de tórax musculoesquelético ^f	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	6 (1,1)	< 1%	< 1%
Debilidad muscular ^f	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	< 1%	< 1%	< 1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)
Nasofaringitis ^f	80 (15,0)	54 (10,0)	33 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infección del tracto urinario ^f	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	8 (1,5)	8 (1,5)	< 1%
Infección del tracto respiratorio superior ^{e,f}	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Neumonía ^{e,d}	93 (17,5)	87 (16,1)	56 (10,4)	60 (11,3)	57 (10,5)	41 (7,6)
Infección del tracto respiratorio [%]	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)
Gripe ^f	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Gastroenteritis ^f	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	0 (0,0)	< 1%	< 1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Rinitis ^f	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepsis ^{c,d}	33 (6,2)	26 (4,8)	18 (3,3)	26 (4,9)	20 (3,7)	13 (2,4)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	< 1%	0 (0,0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33,0)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	60 (11,1)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^{c,e}	117 (22,0)	89 (16,5)	113 (20,9)	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)
Epistaxis ^f	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	< 1%	< 1%	0 (0,0)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 55


 KARINA A. FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

11/03/2019 10:00:00 AM

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Dolor orofaríngeo ^f	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5,1)	29 (5,4)	< 5%	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Hipocalcemia ^g	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)
Hiper glucemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación ^g	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	8 (1,5)	13 (2,4)	9 (1,7)
Gota ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ^{g,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)
Hiponatremia ^{g,e}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	139 (26,1)	151 (28,0)	105 (19,4)	39 (7,3)	38 (7,0)	33 (6,1)
Prurito ^f	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0,0)
Depresión	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^g	55 (10,3)	39 (7,2)	22 (4,1)	30 (5,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Hipotensión ^g	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	11 (2,1)	8 (1,5)	6 (1,1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	< 1%	6 (1,1)	6 (1,1)
Contusión ^f	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)
Cataratas subcapsulares ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias						
Disminución del peso	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarto de miocardio (incluido el agudo) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluida la	49 (9,2)	54 (10,0)	37 (6,8)	28 (5,3)	33 (6,1)	29 (5,4)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 56

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

PERLA GARCÍA FLORES
C. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
aguda) ^{c@,f}						
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^c						
^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)
Carcinoma de células basales ^{c e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0,0)

Nota: Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contabilizado una sola vez bajo el SOC/PT aplicable. Sistema Corporal / Reacción Adversa.

^a Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en por lo menos 5,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 2,0% mayor (%) en las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

^b Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

^c Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

^d Los términos preferentes para el Sistema corporal y trastornos de la sangre y del sistema linfático se incluyeron por criterio médico como reacciones adversas conocidas para Rd Continuous/Rd18, y también se han informado como serias.

^e Nota a pie de página "a" no aplicable

^f Nota a pie de página "b" no aplicable.

@ - reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal

% - reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró de amenaza de vida (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluyó con los casos de muerte)

*Las reacciones adversas incluidas en los términos de reacciones adversas combinadas:

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal

Neumonías: neumonía, neumonía lobar, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por pneumocystis jiroveci, neumonía por legionella, neumonía estafilocócica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por escherichia, neumonía estreptocócica, neumonía viral

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por klebsiella, sepsis por pseudomonas

Erupción cutánea: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción por drogas con eosinofilia y

síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción cutánea pustular

Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis venosa de las extremidades, trombosis venosa.

MM recientemente diagnosticada - Terapia de mantenimiento con Revlimid después de Auto-HSCT.

Los datos fueron evaluados en 1018 pacientes en dos ensayos aleatorios quienes recibieron al menos una dosis de REVLIMID 10 mg diarios como terapia de mantenimiento después de auto-HSCT hasta la enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento con REVLIMID fue de 30,3 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y 24,0 meses para el Estudio de Mantenimiento 2 (rango general en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A partir de la fecha de corte del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) en el grupo del Estudio de Mantenimiento 1 de REVLIMID estaban todavía en tratamiento y ninguno de los pacientes en el grupo del Estudio de Mantenimiento 2 de REVLIMID a estaba aún en tratamiento en la misma fecha de corte.

Las reacciones adversas incluidas en el Estudio de Mantenimiento 1 incluyeron los eventos reportados después del trasplante (conclusión de altas dosis de melfalán / auto-HSCT) y el período de tratamiento de mantenimiento. En el Estudio de Mantenimiento 2, las reacciones adversas fueron sólo del período del tratamiento de mantenimiento. En general, las reacciones adversas más frecuentes (más del 20% en el grupo REVLIMID) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, rash, fatiga, astenia, espasmo muscular y pirexia. Las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes (más del 20% en el grupo REVLIMID) incluyeron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas graves de infección pulmonar y neutropenia (más del 4,5%) se produjeron en el grupo de REVLIMID.

Para REVLIMID, las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción de la dosis fueron eventos hematológicos (29,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuente que condujeron a la reducción de la dosis de REVLIMID fueron eventos hematológicos (17,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron trombocitopenia (2,7%) en el Estudio de Mantenimiento 1 y neutropenia (2,4%) en el Estudio de Mantenimiento 2.

Las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron generalmente más altas en los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante el tratamiento.

La Tabla 13 resume las reacciones adversas notificadas para los grupos de tratamiento de REVLIMID y de mantenimiento con placebo.

Tabla 13: Todas las reacciones adversas en el $\geq 5.0\%$ y de Grado 3/4 en el $\geq 1.0\%$ de los pacientes en los grupos de REVLIMID frente a Placebo *

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 58


Escriba KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
C.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Reacción adversa Sistema corporal	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las reacciones adversas [a]		Reacciones adversas Grado 3/4 [b]		Todas las reacciones adversas [a]		Grade 3/4 Adverse Reactions [b]	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos								
Neutropenia ^{c %}	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
Trombocitopenia ^{c %}	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
Leucopenia ^c	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
Anemia	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
Linfopenia	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
Pancitopenia ^{c d %}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)
Neutropenia febril ^c	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)

Infecciones e Infestaciones^e								
Infección del tracto respiratorio superior ^e	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección neutropénica	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neumonías ^{c %}	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
Bronquitis ^c	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Nasofaringitis ^c	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
Rinitis ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis ^e	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gripe ^c	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
Infección pulmonar ^c	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^e	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
Infección ^e	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección del tracto urinario ^{c d}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 59

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Bacteriemia ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección de herpes ^{e,d}	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)
Sepsis ^{*c,d@}	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Trastornos Gastrointestinales								
Diarrea	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
Náuseas ^e	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vómitos	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipación ^e	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Dolor abdominal ^e	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)

Dolor abdominal superior ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Astenia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
Fatiga	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Pirexia ^e	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Piel seca ^e	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erupción cutánea	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Prurito	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos del Sistema nervioso								
Parestesia ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neuropatía Periférica ^{*e}	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Dolor de cabeza ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigaciones								
Aumento de la alanina aminotransferasa	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Hipotasemia	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Deshidratación	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Espasmos musculares ^e	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Mialgia ^e	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
Dolor musculoesquelético ^e	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos Hepatobiliares								

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 60

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 ALBA MARINA FLORES
 Co-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Hiperbilirrubinemia ^e	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disnea ^{e,e}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
Rinorrea ^e	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolia pulmonar ^{c,d}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda ^{a,c,d%}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)								
Síndrome mielodisplásico ^{c,d,e}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Reacción adversa Sistema corporal	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las reacciones adversas [a]		Reacciones adversas Grado 3/4 [b]		Todas las reacciones adversas [a]		Grade 3/4 Adverse Reactions [b]	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos								
Neutropenia ^{a%}	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
Trombocitopenia ^{a%}	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
Leucopenia ^e	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
Anemia	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
Linfopenia	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
Pancitopenia ^{c,d%}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)
Neutropenia febril ^c	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)

Infecciones e Infestaciones^a								
Infección del tracto respiratorio superior ^e	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección neutropénica	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neumonías ^{a,%}	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
Bronquitis ^e	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Nasofaringitis ^e	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
Rinitis ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis ^e	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gripe ^e	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
Infección pulmonar ^e	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^e	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
Infección ^e	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección del tracto urinario ^{c,d,e}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteriemia ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección de herpes ^e	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 61

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Sepsis* ^{c,d} @	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Trastornos Gastrointestinales								
Diarrea	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
Náuseas ^e	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vómitos	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipación ^e	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Dolor abdominal ^e	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
Dolor abdominal superior ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Astenia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
Fatiga	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Pirexia ^e	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Piel seca ^e	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erupción cutánea	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Prurito	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos del Sistema nervioso								
Parestesia ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neuropatía Periférica* ^e	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Dolor de cabeza ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2.2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Investigaciones								
Aumento de la alanina aminotransferasa	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Hipopotasemia	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Deshidratación	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Espasmos musculares ^e	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Mialgia ^e	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
Dolor musculoesquelético ^e	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos Hepatobiliares								
Hiperbilirubinemia ^e	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disnea ^{e,e}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
Rinorrea ^e	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolia pulmonar ^{e,d}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda ^{e,d,%}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)								

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 62

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Página 159 de 328

ROSALBA FLORES
DIRECCIÓN TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Síndrome mielodisplásico ^{c de}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
--	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Nota: Los AE se codifican en el sistema corporal / reacción adversa usando MedDRA v15.1. Un sujeto con múltiples apariciones de un AE se cuenta sólo una vez en cada categoría de AE.

- ^a Todos los AEs emergentes del tratamiento en al menos el 5% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos 2% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^b Todos los AEs de grado 3 o 4 emergentes en el tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^c Todos los AEs graves emergentes del tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
- ^d Nota al pie de página "a" no aplicable para ninguno de los estudios.
- ^e Nota al pie de página "b" no aplicable para ningún estudio.
- [@] ADRs donde al menos uno tuvo resultado fatal.
- [%] ADRs donde por lo menos uno fue considerado como una amenaza para la vida (si el resultado del evento fue la muerte, se incluye con los casos de muerte).
- [#] Todas las reacciones adversas bajo el Sistema Corporal de Infecciones e Infestaciones excepto las infecciones raras de interés para la Salud Pública serán consideradas catalogadas.
- ^{*} Reacciones adversas para términos de ADR combinados (basados en TEAE PTs relevantes incluidos en los Estudios de Mantenimiento 1 y 2 [según MedDRA v 15.1]):
Neumonías: Bronconeumonía, Neumonía de Lobar, Neumonía por Pneumocystis jiroveci, Pneumonia klebsiella, Pneumonia legionella, Neumonía micoplasmal, Neumonía neumocócica, Neumonía estreptocócica, Neumonía viral, Trastorno pulmonar, Neumonitis
Sepsis: sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, sepsis, choque séptico, sepsis estafilocócica
Neuropatía periférica: Neuropatía periférica, Neuropatía motora periférica, Neuropatía sensitiva periférica, Polineuropatía
Trombosis venosa profunda: Trombosis venosa profunda, Trombosis, Trombosis venosa

Después de por lo menos una terapia previa para MM

En dos estudios, se evaluaron datos de 703 pacientes, quienes recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID/dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis de REVLIMID en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de REVLIMID/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las tablas 14, 15 y 16 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 14: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 2\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona		
Sistema Corporal	REVLIMID/Dex* (N = 353)	Placebo/Dex* (N = 350)
Reacciones adversas	n (%)	n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia [%]	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia [@]	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia [@]	76 (21,5)	37 (10,6)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 63

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Leucopenia	28 (7,94)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea [®]	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas [®]	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos [®]	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal [®]	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoaestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía [®]	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección del tracto urinario	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Incremento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 64

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 KARINA A. FLORES
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [®]	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

Tabla 15: Reacciones adversas grado 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal Reacción adversa	REVLIMID/Dex [#] (N = 353) n (%)	Placebo/Dex [#] (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia [®]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [®]	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia [®]	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril [®]	8 (2,3)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [®]	29 (8,2)	12 (3,4)
Infecciones^b e infestaciones		

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 65

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Firma KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Neumonía [§]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección del tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [§]	14 (4,0)	3 (0,9)
Distrés respiratorio [§]	4 (1,1)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [§]	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2,0)	1 (0,3)
Náuseas [§]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [§]	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiencia cardíaca congestiva [§]	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Mareos	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos oculares		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

Tabla 16: Reacciones adversas graves reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal	REVLIMID/Dex [§]	Placebo/Dex [§]
Reacción adversa	(N = 353)	(N = 350)
	n (%)	n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia febril [§]	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [§]	26 (7,4)	11 (3,1)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 66

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía	33 (9,3)	21 (6,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [@]	13 (3,7)	3 (0,9)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [@]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	0 (0,00)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de hueso	4 (1,1)	0 (0,0)

Para las tablas 14, 15 y 16 de arriba:

[@] reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal.

[%] reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró que puso en peligro la vida (si el resultado de la reacción fue muerte, se incluye en los casos de muerte) .

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con REVLIMID/dexametasona fue 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con placebo/dexametasona fue 23 semanas. Esto debería considerarse cuando se compara la frecuencia de reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

Tromboembolia venosa y arterial

TEV y TEA están aumentados en pacientes tratados con REVLIMID

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% en el grupo

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 67

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

G. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 164 de 328

placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% (seria o de grado 3/4) en el grupo placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuaciones debido a reacciones adversas vinculadas con la embolia pulmonar informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, la frecuencia de reacciones adversas de embolia pulmonar fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT para las reacciones adversas (todos los grados: 3,9%, 3,3% y 4,3%, respectivamente), reacciones adversas serias (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente), y reacciones adversas grado 3/4 (3,8%, 3,0% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o severa (1,7%) en una tasa más alta en el grupo de REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,6% y 0,6% respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación debido a reacciones adversas de infarto de miocardio (incluido el agudo) fue de 0,8% en el grupo de REVLIMID/dexametasona y ninguna en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa (todos los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%), o como una reacción adversa severa (1,9%, 0,6% y 0,9%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Se informó ACV como una reacción adversa seria (2,3%) o severa (2,0%) en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,9% y 0,9% respectivamente en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación por ACV fue del 1,4% en el grupo REVLIMID/ dexametasona y del 0,3% en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó ACV como una reacción adversa (todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6% y 0,6%) o como una reacción adversa severa (0,6%, 0,6%, 0,2%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Otras reacciones adversas después de por lo menos una terapia previa para MM :

En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas no descritas más arriba que se produjeron en una proporción del $\geq 1\%$ y de por lo menos dos veces el porcentaje de placebo.

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune; hemofilia adquirida.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endocrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 68

IF-2019-110598807-APNDGA#ANMAT
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar.

Investigaciones: pruebas de la función hepática con resultados anormales, incremento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios del estado de ánimo, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastorno del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel.

Infecciones e infestaciones : Reactivación viral por Hepatitis B y Herpes Zoster

Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

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

- Neumonía (5,9%) del PETHEMA GEM2012

En el estudio PETHEMA GEM2012, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib subcutáneo y dexametasona fueron: neuropatía periférica (35.2%), neutropenia (31.9%), 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%), linfopenia (52.2%).

Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En el estudio SWOG S0777 (Grupo B (RVd), n = 262), las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron: Fatiga (73.7%), neuropatía periférica (71.8%), trombocitopenia (57.6%), estreñimiento (56.1%), hipocalcemia 50.0%).

Síndromes mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en todos los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de REVLIMID. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos observados informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Le siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La tabla 17 resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. La tabla 18 resume las reacciones adversas grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los estudios de rama única

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 69


FLORES, KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11592 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

realizados, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que están relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 17: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q

Sistema corporal/Evento Adverso [a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100,0)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(61,5)
Neutropenia	87	(58,8)
Anemia	17	(11,5)
Leucopenia	12	(8,1)
Neutropenia febril	8	(5,4)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Prurito	62	(41,9)
Erupción cutánea	53	(35,8)
Piel seca	21	(14,2)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	12	(8,1)
Mayor transpiración	10	(6,8)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema	8	(5,4)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Nasofaringitis	34	(23,0)
Tos	29	(19,6)
Disnea	25	(16,9)
Faringitis	23	(15,5)
Epistaxis	22	(14,9)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	10	(6,8)
Bronquitis	9	(6,1)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 70

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(19,6)
Dolor de cabeza	29	(19,6)
Hipoestesia	10	(6,8)
Disgeusia	9	(6,1)
Neuropatía periférica	8	(5,4)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	22	(14,9)
Neumonía	17	(11,5)
Infección del tracto urinario	16	(10,8)
Sinusitis	12	(8,1)
Celulitis	8	(5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	16	(10,8)
Anorexia	15	(10,1)
Hipomagnesemia	9	(6,1)
Investigaciones		
Aumento de alanina aminotransferasa	12	(8,1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10,1)
Depresión	8	(5,4)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6,8)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 71

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMATES

59
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Página 168 de 328

Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6,1)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(6,8)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5,4)

[a] El sistema corporal y los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. El sistema corporal y los eventos adversos se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría de EA.

Tabla 18: Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia^[1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio

Eventos adversos ^[2]	10 mg (N=148)	
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131	(88,5)
Neutropenia	79	(53,4)
Trombocitopenia	74	(50,0)
Neumonía	11	(7,4)
Erupción cutánea	10	(6,8)
Anemia	9	(6,1)
Leucopenia	8	(5,4)
Fatiga	7	(4,7)
Disnea	7	(4,7)
Dolor de espalda	7	(4,7)
Neutropenia febril	6	(4,1)
Náuseas	6	(4,1)
Diarrea	5	(3,4)
Pirexia	5	(3,4)
Sepsis	4	(2,7)
Mareos	4	(2,7)
Granulocitopenia	3	(2,0)
Dolor de tórax	3	(2,0)
Embolia pulmonar	3	(2,0)
Dificultad respiratoria	3	(2,0)
Prurito	3	(2,0)
Pancitopenia	3	(2,0)
Calambre muscular	3	(2,0)
Infección del tracto respiratorio	2	(1,4)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1,4)

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 72

Firma:  KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Astenia	2	(1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1,4)
Epistaxis	2	(1,4)
Hipoxia	2	(1,4)
Efusión pleural	2	(1,4)
Neumonitis	2	(1,4)
Hipertensión pulmonar	2	(1,4)
Vómitos	2	(1,4)
Aumento de la transpiración	2	(1,4)
Artralgia	2	(1,4)
Dolor en las extremidades	2	(1,4)
Dolor de cabeza	2	(1,4)
Síncope	2	(1,4)

^[1] Eventos adversos con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo general de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) versión 2.

^[2] Los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría del evento adverso.

En otros estudios clínicos de REVLIMID en pacientes con SMD, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descritos en las tablas 17 ó 18:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: anemia hemolítica tipo cálida, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos del colon, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda, colecistitis, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 73


 FLORES, KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APRENDIZAJE
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11552 - M.P. 14126
 MONTE VERDE S.A.

Infecciones e infestaciones: infección, bacteremia, infección de línea central, infección por Clostridium, infección de oído, sepsis por *Enterobacter*, infección por hongos, infección viral por herpes, gripe, infección del riñón, sepsis por *Klebsiella*, neumonía lobar, infección localizada, infección oral, infección por *Pseudomonas*, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia post-procedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión de médula espinal.

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre, cultivo negativo, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática con resultados anormales, aumento de troponina I.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, pirofosfato condrocalcinosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquioloalveolar, cáncer de pulmón con metástasis, linfoma, cáncer de próstata con metástasis.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, disminución del nivel de conciencia, disartria, migraña, compresión de médula espinal, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculos uretrales, masa renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofilica febril aguda.

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno de la arteria aorta, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Linfoma de células del manto (LCM)

En el ensayo de LCM, un total de 134 pacientes recibieron al menos 1 dosis de REVLIMID. La mediana de edad fue de 67 años (rango 43-83 años), 128/134 (96 %) eran caucásicos, 108/134 (81 %) eran hombres y 82/134 (61 %) tenía una duración de LCM de al menos 3 años.

La Tabla 19 resumen las reacciones adversas más frecuentemente observadas independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los 134 pacientes tratados en este estudio, la mediana de duración del tratamiento fue de 95 días (1-1002 días). Setenta y ocho pacientes (58 %) recibieron 3 o más ciclos de terapia, 53 pacientes (40 %) recibieron 6 o más ciclos y 26 pacientes (19 %) recibieron 12 o más ciclos. Setenta y seis pacientes (57 %) experimentó al menos una interrupción de dosis debido a eventos adversos, y 51 pacientes (38 %) experimentaron al menos una reducción de dosis debido a eventos adversos.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 74

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
FORM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AROBERADA
M.N. 15582 M.P. 14128
MORRE VERDE 4328
MONTE VERDE S.A.

Veintiséis pacientes (19 %) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Tabla 19: Incidencia de reacciones adversas ($\geq 10\%$) o eventos adversos (EA) grados 3/4 (en al menos 2 pacientes) con linfoma de células de manto

Sistema Corporal/Evento adverso	Todos los EAs ¹ (N=134) n (%)	EAs ² grados 3/4 (N=134) n (%)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección		
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Pirexia ⁵	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia ⁵	19 (14)	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ⁵	42 (31)	8 (6)
Náuseas	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos ⁵	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominal ⁵	13 (10)	5 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	18 (13)	2 (1)
Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular ⁵	8 (6)	2 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (28)	1 (<1)
Disnea ⁵	24 (18)	8 (6)
Efusión pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Insuficiencia respiratoria ⁵	2 (1)	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
Infecciones e infestaciones		
Neumonía ⁶	19 (14)	12 (9)
Infección respiratoria superior	17 (13)	0
Celulitis ⁵	3 (2)	2 (1)
Bacteriemia ⁵	2 (1)	2 (1)
Sepsis estafilocócica ⁵	2 (1)	2 (1)
Infección del tracto urinario ⁵	5 (4)	2 (1)

Sistema Corporal/Evento adverso	Todos los EAs ¹		EAs ² grados 3/4	
	(N=134)	n (%)	(N=134)	n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash ⁺	30	(22)	2	(1)
Prurito	23	(17)	1	(<1)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre				
Neutropenia	65	(49)	58	(43)
Thrombocitopenia ^{%,§}	48	(36)	37	(28)
Anemia [§]	41	(31)	15	(11)
Leucopenia [§]	20	(15)	9	(7)
Linfopenia	10	(7)	5	(4)
Neutropenia febril [§]	8	(6)	8	(6)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	19	(14)	1	(<1)
Hipocalcemia	17	(13)	3	(2)
Deshidratación [§]	10	(7)	4	(3)
Hipocalcemia	4	(3)	2	(1)
Hiponatremia	3	(2)	3	(2)
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia Renal [§]	5	(4)	2	(1)
Trastornos vasculares				
Hipotensión ^{@,§}	9	(7)	4	(3)
Trombosis venosa profunda [§]	5	(4)	5	(4)
Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				
Exacerbación tumoral	13	(10)	0	
Carcinoma de células escamosas de la piel [§]	4	(3)	4	(3)
Exploraciones complementarias				
Disminución de peso	17	(13)	0	

1-Eventos adversos del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento con ≥ 10 % de pacientes

2-Eventos adversos grado 3/4 del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos emergente de grado 3/4 emergentes del tratamiento en 2 o más pacientes

§-Eventos adversos serios del ensayo de LCM – Todos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento en 2 o más pacientes

@ - Eventos adversos en los que al menos uno provocó un resultado fatal

% - Eventos adversos en los que al menos uno se consideró con riesgo de muerte (si el resultado fue la muerte, se incluyó con casos de muerte)

- Todos los eventos adversos bajo el Sistema Corporal de Infecciones a excepción de infecciones raras de interés para la Salud Pública se considerará enumerado

+ - Todos los eventos adversos bajo términos del nivel alto (HLT) de erupción cutánea se considerarán enumerados

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 76

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Las siguientes reacciones adversas que se manifestaron en otras indicaciones , que incluyen otro estudio sobre MCL y no se describen anteriormente han sido reportados (5%-10%) en pacientes tratados con monoterapia de REVLIMID para linfoma de células de manto.

Trastorno cardíaco: insuficiencia cardíaca

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos generales y alteraciones en la zona de la administración: escalofríos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en las extremidades

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica, letargo

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Piel seca, sudoración nocturna

Los siguientes eventos adversos serios no descritos anteriormente y reportados en 2 o más pacientes tratados con monoterapia de REVLIMID para linfoma de células de manto.

Trastornos sanguíneos y linfáticos: Neutropenia

Trastornos cardíacos: infarto de miocardio (incluido infarto agudo de miocardio –MI-), taquicardia supraventricular

Infecciones e infestaciones: *Colitis por clostridium difficile*, sepsis

Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de células basales

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID. Debido a que una población de tamaño incierto reporta voluntariamente estas reacciones , no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, enfermedad aguda de injerto contra el huésped (tras trasplante hematopoyético alogénico)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos): Síndrome de lisis tumoral, reacción de exacerbación tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática (incluyendo fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica / colestásica mixta, pruebas de laboratorio hepáticas, transitorias anormales.

Infecciones e infestaciones: Reactivación viral (como el virus de la hepatitis B y el herpes zóster [culebrilla]).

Se han reportado casos de leucoencefalopatía progresiva multifocal.

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 77

Firma: KARINA A. FLORES
CA DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel. (011) 4509-7100

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de sobredosis de lenalidomida en pacientes con MM, SMD o LCM. En estudios de búsqueda de dosis en sujetos sanos, algunos sujetos fueron expuestos hasta 200 mg (administrados como 100 mg dos veces al día) y, en estudios de dosis únicas, algunos sujetos fueron expuestos hasta 400 mg.

Los principales efectos adversos informados fueron prurito, urticaria, erupción cutánea, y transaminasas hepáticas elevadas. En ensayos clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia y la trombocitopenia.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACION

Almacenar a temperatura inferior a 25°C

Manejo y eliminación

Se debe tener cuidado con el manejo de REVLIMID. Las cápsulas de REVLIMID no deben abrirse ni romperse. Si el polvo de la cápsula de REVLIMID toma contacto con la piel, lávela inmediata y cuidadosamente con agua y jabón. Si REVLIMID toma contacto con las membranas mucosas, limpie bien con agua.

Se deben considerar procedimientos para el manejo y el desecho adecuados de fármacos anticancerígenos. Se han publicado diversas pautas sobre el tema.

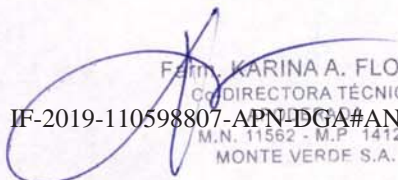
Recetar no más de un suministro para 28 días.

PRESENTACIÓN

REVLIMID 5 mg

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "5 mg" en la otra mitad:

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 78


FLORES, KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Caja de 21 cápsulas de 5 mg

REVLIMID 10 mg

Cápsulas opacas azul/verde y amarillo pálido que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "10 mg" en la otra mitad:

Cajas de 21 y de 28 cápsulas de 10 mg

REVLIMID 15 mg

Cápsulas opacas azul pálido y blanco que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "15 mg" en la otra mitad:

Caja de 21 cápsulas de 15 mg

REVLIMID 25 mg

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "25 mg" en la otra mitad:

Caja de 21 cápsulas de 25 mg

Fecha de última revisión: Mayo 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

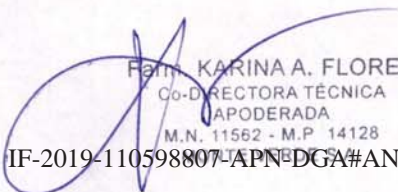
CERTIFICADO NR. 54360

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40, Km 155 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

ELABORADO POR:

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 79


FLORES, KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

o

PENN PHARMACEUTICALS LIMITED (23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar, Gwen, NP2 3
AA, Reino Unido

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

REV PI AR-008_Swiss (May19) Noviembre 2019 80

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
Firma KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 178 de 328



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109853508- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N54360.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 87 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:04:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:04:30 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

REVLIMID®
LENALIDOMIDA
Cápsulas de 20 mg.

Venta bajo receta archivada

Código ATC: L04AX04

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en las Guías sobre los Medicamentos. **No** tome REVLIMID para patologías para las cuales no fue prescrito. **No** comparta REVLIMID con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño y causar defectos congénitos.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

- 1. ¿QUÉ ES REVLIMID® Y PARA QUE SE UTILIZA?**
- 2. ANTES DE USAR REVLIMID®**
- 3. ¿CÓMO USAR REVLIMID®?**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE REVLIMID®**
- 6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. ¿QUÉ ES LENALIDOMIDA Y PARA QUE SE UTILIZA?

REVLIMID® (lenalidomida) es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar lo siguiente:

- Pacientes con mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona. Está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).
- Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.

REV PIL AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Noviembre 2019

1

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

Go-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 180 de 328

- Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.
- Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.
- Pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (SMD). REVLIMID es para el tipo de SMD con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5. Este tipo de SMD es conocido como SMD con deleción del 5q. Los pacientes con este tipo de SMD pueden tener recuentos bajos de glóbulos rojos que requieren tratamiento con transfusiones de sangre.
- Pacientes con linfoma de células de manto (LCM) cuando la enfermedad no responde o reaparece luego del tratamiento con dos medicamentos previos (y uno de ellos era bortezomib). El linfoma de células de manto es un cáncer de un tipo de glóbulo blanco (linfocitos) que están en los ganglios linfáticos.

REVLIMID no debe utilizarse para tratar pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) a menos que estén participando de un ensayo clínico controlado.

Se desconoce si REVLIMID es seguro y efectivo en personas menores de 18 años de edad.

2. ANTES DE USAR REVLIMID

NO TOME REVLIMID SI:

- Está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con REVLIMID.
- Si es alérgico a lenalidomida o a alguno de los componentes de REVLIMID. Consulte la lista completa de los ingredientes al final de este Prospecto de Información para el Paciente.

ANTES DE TOMAR REVLIMID, COMÉNTALE A SU MÉDICO SI ESTÁ AFECTADO POR ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

- Problemas hepáticos

REV PIL AR-006_Solo 20mg_RVD Swiss (May19)_Noviembre 2019

2


 Farid CARINA A. FLORES
 APODERADA
 M.V. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

- Problemas renales o ha recibido tratamiento de diálisis renal
 - Problemas de la glándula tiroides
 - Intolerancia a la lactosa. REVLIMID contiene lactosa.
 - Cualquier otra condición médica.
 - Está amamantando. REVLIMID no debe ser utilizado por mujeres que están amamantando. Se desconoce si REVLIMID pasa a la leche materna y puede dañar a su bebé.
 - Ha tenido una erupción cutánea grave con el tratamiento con talidomida. No debería tomar REVLIMID
 - Antes de comenzar a tomar REVLIMID®, debe leer y estar de acuerdo con todas las instrucciones del Programa de Minimización de Riesgos.
- REVLIMID puede provocar efectos colaterales graves incluso:

Posibles defectos congénitos (bebés deformes) o muerte del feto. Las pacientes femeninas que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar REVLIMID.

REVLIMID es similar al medicamento talidomida. Sabemos que talidomida provoca defectos congénitos con riesgo de muerte. REVLIMID no ha sido probado en mujeres embarazadas. REVLIMID ha causado daños a fetos animales en pruebas con animales.

Las pacientes femeninas no deben quedar embarazadas:

- Por lo menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento con REVLIMID;
- Mientras toman REVLIMID;
- Durante las interrupciones en el tratamiento con REVLIMID;
- Por al menos 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID.

Si queda embarazada mientras toma REVLIMID, deje de tomarlo de inmediato y llame a su profesional de la salud. Si el profesional de la salud no se encuentra, puede llamar a Laboratorio Raffo al 4509-7100 y a la Autoridad Sanitaria (ANMAT) si corresponde, a fin de obtener información médica. Los profesionales de la salud y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo.

REVLIMID se transmite al semen humano, por lo tanto:

- Los pacientes, incluso los que fueron sometidos a una vasectomía, deben utilizar un preservativo condón de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer que puede quedar embarazada mientras toma REVLIMID® o durante 4 semanas después de dejar de tomar

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

REVLIMID®. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)

- No tenga relaciones sexuales con una mujer que está o podría quedar embarazada. Consulte a su profesional de la salud si tiene relaciones sexuales sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada.
- No done espermia mientras toma REVLIMID, durante cualquier interrupción de su tratamiento, y durante 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID. Si una mujer queda embarazada con su espermia, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y nacer con defectos congénito

Si su pareja queda embarazada, llame de inmediato a su profesional de la salud.

- **Bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia).**

REVLIMID causa un bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Puede necesitar una transfusión de sangre o determinados medicamentos si su recuento sanguíneo baja mucho.

Su médico debe controlar su recuento sanguíneo a menudo particularmente durante los primeros meses del tratamiento con REVLIMID, y por lo menos en forma mensual de ahí en adelante.

Informe a su médico si manifiesta algún sangrado o hematomas durante el tratamiento con REVLIMID.

- **Coágulos de sangre.** Los coágulos de sangre en arterias, venas y pulmones aparecen de forma más frecuente en quienes toman REVLIMID. Este riesgo es aún mayor en personas con mieloma múltiple que toman dexametasona con REVLIMID. Los ataques cardíacos y los ACV también ocurren con más frecuencia en personas que toman REVLIMID con dexametasona. Para reducir este riesgo aumentado, la mayoría de las personas que toma REVLIMID también se les administrará un medicamento anticoagulante. Antes de tomar REVLIMID, dígame a su médico lo siguiente:
 - si ha tenido un coágulo de sangre si tiene presión alta
 - si fuma si sabe que tiene un nivel alto de grasas en la sangre (hiperlipidemia)
 - Infórmele acerca de todos los medicamentos que toma. Algunos medicamentos también pueden aumentar su riesgo de tener coágulos de sangre.

Hable con su médico o busque asistencia médica de inmediato si llega a tener cualquiera de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con REVLIMID:

- **coágulo de sangre en el pulmón, brazo o pierna que podría incluir:** falta de aire, dolor de pecho, o inflamación de brazos o piernas

REV PIL AR-006 _Solo 20mg_ RVD Swiss (May19)_Noviembre 2019

4

Firma: KARINA A. FLORES
IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

- **ataque cardiaco que podría incluir:** dolor de pecho que podría extenderse a los brazos, cuello, mandíbula, espalda o zona del estómago (abdomen), sensación de sudoración, falta de aire, náuseas o vómitos
- **ACV que podría incluir:** entumecimiento o debilidad repentinos, especialmente en un lado del cuerpo, dolor de cabeza o confusión severos, o problemas en la visión, el habla o el equilibrio.

Infórmele al profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con y sin prescripción, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Es posible que REVLIMID y otros medicamentos se afecten unos a otros provocando serios efectos colaterales.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de los mismos para mostrarles al profesional de la salud y a su farmacéutico

3. ¿CÓMO USAR REVLIMID?

Tome REVLIMID exactamente como se le recetó y siga las instrucciones del **Programa de Minimización de Riesgo.**

Antes de prescribir REVLIMID, el profesional de la salud hará lo siguiente:

- le explicará el **Programa de Minimización de Riesgo**
- le hará firmar el formulario de consentimiento informado entre el médico y el paciente.
- Ingiera las cápsulas de REVLIMID enteras con agua una vez por día. **No abra, rompa o mastique las cápsulas.**
- **No comparta REVLIMID con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **Tome REVLIMID a aproximadamente la misma hora cada día.**
- No abra las cápsulas de REVLIMID ni las manipule más de lo necesario. Si toma contacto con una cápsula de REVLIMID rota o el fármaco contenido en la cápsula, lave la zona del cuerpo con agua y jabón.
- Si se olvida de tomar una dosis de REVLIMID, y han pasado menos de 12 horas de su horario regular, tómela lo antes posible. Si se olvida de tomarla durante todo un día, retome su esquema de dosificación habitual el próximo día. **No tome 2 dosis al mismo tiempo.**
- Si toma demasiado REVLIMID o tiene una sobredosis, llame a su profesional de la salud o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben:

- Deben hacerse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento, luego cada 4 semanas si su ciclo menstrual es regular o cada 2 semanas si su ciclo menstrual es irregular.
- Si no menstrúa o tiene sangrado inusual, debe hacerse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento.

- Deben usar simultáneamente 2 métodos anticonceptivos diferentes y efectivos 4 semanas antes de empezar a tomar el medicamento, mientras lo está tomando y durante 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID.

Los pacientes masculinos que toman REVLIMID, incluso aquellos que se han realizado una vasectomía, deben usar un condón de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada.

¿Qué debo evitar mientras tomo REVLIMID®?

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”
- **Mujeres: No deben quedar embarazadas ni tampoco deben amamantar mientras estén tomando REVLIMID**
- **Hombres: no deben donar esperma.**
- **No comparta REVLIMID con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **No debe donar sangre** mientras esté tomando REVLIMID, ni durante cualquier interrupción de su tratamiento, ni 4 semanas después de dejar REVLIMID. Si una mujer embarazada recibe la sangre que usted donó, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y puede nacer con defectos congénitos.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”.

REVLIMID puede causar efectos adversos graves, que pueden incluir lo siguiente:

- **Aumento del riesgo de muerte en personas que tienen leucemia linfocítica crónica (LLC).** Los pacientes con LLC que toman REVLIMID tienen un riesgo aumentado de muerte en comparación con personas que toman clorambucilo. REVLIMID puede causar problemas cardíacos serios que pueden provocar la muerte, por ejemplo fibrilación auricular, ataque cardíaco o insuficiencia cardíaca. No debe tomar REVLIMID si tiene LLC salvo que esté participando en un ensayo clínico controlado.
- **Riesgo de aparición de nuevos cánceres (neoplasias).** Los pacientes con mieloma múltiple que reciben Revlimid y Melfalan y con trasplante de células madre de la sangre tienen un riesgo mayor de desarrollar nuevos cánceres, incluidos ciertos tipos de cáncer en la

sangre (leucemia mieloide aguda o LMA, y síndrome mielodisplásico o SMD) y un tipo de linfoma llamado linfoma de Hodgkin. Hable con el profesional de la salud acerca del riesgo de desarrollar nuevos focos de cáncer si toma REVLIMID. Su médico controlará la posible aparición de nuevos focos de cáncer durante su tratamiento con REVLIMID.

- **Problemas hepáticos severos, incluida la insuficiencia hepática y la muerte.** Hable de inmediato con su médico si desarrolla alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
 - Si su piel o la parte blanca de sus ojos se torna amarillenta (ictericia)
 - Orina oscura o marrón (de color té)
 - Dolor en la parte superior derecha de su estómago (abdomen)
 - Sangrado o formación de hematomas con más facilidad de lo normal
 - Se siente muy cansado
- **Problemas en la glándula tiroides (hipo o hipertiroidismo)**

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar la función hepática durante el tratamiento con REVLIMID.

- **Reacciones dermatológicas serias que incluyen reacciones alérgicas gravesl.** Pueden producirse con REVLIMID y pueden provocar la muerte. Llame a su profesional de la salud de inmediato si manifiesta cualquiera de estos signos o síntomas de una reacción alérgica seria o de una reacción seria de la piel durante el tratamiento con REVLIMID:
 - Hinchazón de la cara, ojos, labios, lengua y garganta.
 - Problemas al tragar.
 - Dificultad para respirar.
 - Erupción cutánea, urticaria o exfoliación de la piel.
 - Ampollas.
 - Erupción con fiebre y /o glándulas inflamadas
- **Síndrome de lisis tumoral.** El síndrome de lisis tumoral es provocado por la rápida descomposición de las células cancerosas. El síndrome puede generar insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y, a veces, la muerte. Su médico podría realizarle análisis de sangre para controlar el síndrome de lisis tumoral
- **Empeoramiento del tumor (reacción de llamarada en el tumor).**

Hable con su médico si llega a tener alguno de estos síntomas de reacción de llamarada en el tumor mientras toma REVLIMID: ganglios linfáticos inflamados y sensibles, febrícula, dolor o erupción cutánea

- Riesgo de muerte prematura en MCL. En personas que tienen Linfoma de células del manto (MCL), puede haber riesgo de morir antes (muerte prematura) al tomar REVLIMID. Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier inquietud y posible factor de riesgo

Los efectos adversos frecuentes de REVLIMID son los siguientes:

- Diarrea
- Constipación
- Prurito
- Erupción cutánea
- Cansancio
- Hinchazón de extremidades y de la piel
- Náuseas
- Fiebre
- Tos

Éstos no son todos los efectos adversos posibles de REVLIMID.

Llame a su profesional de la salud a fin de solicitarle asesoramiento médico sobre efectos adversos. Puede informar efectos adversos a la Autoridad Sanitaria .

Llame a su profesional de la salud a fin de recibir asesoramiento médico respecto de los efectos colaterales. Informe los efectos colaterales a Laboratorios Raffo al teléfono 4509-7100.

5. CONSERVACIÓN DE REVLIMID

- Conserve REVLIMID a temperatura ambiente, inferior a 30°C
- Devuelva cualquier REVLIMID que no haya usado a su médico.

Conserve REVLIMID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Información general sobre REVLIMID

Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en las Guías sobre los Medicamentos. **No** tome REVLIMID para patologías para las cuales no fue prescrito. **No** comparta REVLIMID con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede

hacerles daño o causar defectos congénitos.

Este prospecto de Información para el Paciente provee un resumen de la información más importante acerca de REVLIMID. Si desea obtener más información, hable con el profesional de la salud. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre REVLIMID escrita para los profesionales de la salud. También puede llamar al Laboratorio Raffo al teléfono 4509-7100.

¿Qué contiene Revlimid?

El principio activo es Lenalidomida

Cada cápsula de 20 mg contiene: 20 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

REVLIMID 20 mg
21 Cápsulas

Fecha de última revisión: May 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESCRITO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 54360

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40, s/n esq. Calle 8 Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

ELABORADO POR:

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

O

PENN PHARMACEUTICALS LIMITED (23 – 24 Tafarnaubach

Industrial Estate Tredegar, Gwen, NP2 3 AA, Reino Unido

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: CELGENE

INTERNATIONAL SARL. Route de Perreux 1, Boudry 2017, Suiza.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A.,

Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109853508- MONTE VERDE - Inf pacientes 20 mg - Certificado N54360.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:25 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

REVLIMID®
LENALIDOMIDA
Cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.

Venta bajo receta archivada

Código ATC: L04AX04

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en las Guías sobre los Medicamentos. **No** tome REVLIMID para patologías para las cuales no fue prescripto. **No** comparta REVLIMID con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño y causar defectos congénitos.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. ¿QUÉ ES REVLIMID® Y PARA QUE SE UTILIZA?
2. ANTES DE USAR REVLIMID®
3. ¿CÓMO USAR REVLIMID®?
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE REVLIMID®
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. ¿QUÉ ES LENALIDOMIDA Y PARA QUE SE UTILIZA?

REVLIMID® (lenalidomida) es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar lo siguiente:

- Pacientes con mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona. Está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT)
- Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.
- Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.
- Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

1
C/DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

M.N. 11562 - M.P. 14128

Página 192 de 328 MONTE VERDE S.A.

con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

- Pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (SMD). REVLIMID es para el tipo de SMD con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5. Este tipo de SMD es conocido como SMD con delección del 5q. Los pacientes con este tipo de SMD pueden tener recuentos bajos de glóbulos rojos que requieren tratamiento con transfusiones de sangre.
- Pacientes con linfoma de células de manto (LCM) cuando la enfermedad no responde o reaparece luego del tratamiento con dos medicamentos previos (y uno de ellos era bortezomib). El linfoma de células de manto es un cáncer de un tipo de glóbulo blanco (linfocitos) que están en los ganglios linfáticos.

REVLIMID no debe utilizarse para tratar pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) a menos que estén participando de un ensayo clínico controlado. Se desconoce si REVLIMID es seguro y efectivo en personas menores de 18 años de edad.

2. ANTES DE USAR REVLIMID

NO TOME REVLIMID SI:

- Está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con REVLIMID.
- Si es alérgico a lenalidomida o a alguno de los componentes de REVLIMID. Consulte la lista completa de los ingredientes al final de este Prospecto de Información para el Paciente.

ANTES DE TOMAR REVLIMID, COMÉNTALE A SU MÉDICO SI ESTÁ AFECTADO POR ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

- Problemas hepáticos
 - Problemas renales o ha recibido tratamiento de diálisis renal
 - Problemas de la glándula tiroides
 - Intolerancia a la lactosa. REVLIMID contiene lactosa.
 - Cualquier otra condición médica.
 - Está amamantando. REVLIMID no debe ser utilizado por mujeres que están amamantando. Se desconoce si REVLIMID pasa a la leche materna y puede dañar a su bebé.
 - Ha tenido una erupción cutánea grave con el tratamiento con talidomida. No debería tomar REVLIMID
-
- Antes de comenzar a tomar REVLIMID®, debe leer y estar de acuerdo con todas las instrucciones del Programa de Minimización de Riesgos.
 - REVLIMID puede provocar efectos colaterales graves incluso:

Posibles defectos congénitos (bebés deformes) o muerte del feto. Las pacientes femeninas que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar REVLIMID.

REVLIMID es similar al medicamento talidomida. Sabemos que talidomida provoca defectos congénitos con riesgo de muerte. REVLIMID no ha sido probado en mujeres embarazadas. REVLIMID ha causado daños a fetos animales en pruebas con animales.

Las pacientes femeninas no deben quedar embarazadas:

- Por lo menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento con REVLIMID;
- Mientras toman REVLIMID;
- Durante las interrupciones en el tratamiento con REVLIMID;
- Por al menos 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID.

Si queda embarazada mientras toma REVLIMID, deje de tomarlo de inmediato y llame a su profesional de la salud. Si el profesional de la salud no se encuentra, puede llamar a Laboratorio Raffo al 4509-7100 y a la Autoridad Sanitaria (ANMAT) si corresponde, a fin de obtener información médica. Los profesionales de la salud y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo.

REVLIMID se transmite al semen humano, por lo tanto:

- Los pacientes, incluso los que fueron sometidos a una vasectomía, deben utilizar un preservativo condón de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o una mujer que puede quedar embarazada mientras toma REVLIMID® o durante 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID®. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)
- No tenga relaciones sexuales con una mujer que está o podría quedar embarazada. Consulte a su profesional de la salud si tiene relaciones sexuales sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada.
- No done espermia mientras toma REVLIMID, durante cualquier interrupción de su tratamiento, y durante 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID. Si una mujer queda embarazada con su espermia, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y nacer con defectos congénito

Si su pareja queda embarazada, llame de inmediato a su profesional de la salud.

Bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia).

REVLIMID causa un bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Puede necesitar una transfusión de sangre o determinados medicamentos si su recuento sanguíneo baja mucho.

Su médico debe controlar su recuento sanguíneo a menudo particularmente durante los primeros meses del tratamiento con REVLIMID, y por lo menos en forma mensual de ahí en adelante.

Informe a su médico si manifiesta algún sangrado o hematomas durante el tratamiento con REVLIMID.

- **Coágulos de sangre.** Los coágulos de sangre en arterias, venas y pulmones aparecen de forma más frecuente en quienes toman REVLIMID. Este riesgo es aún mayor en personas con mieloma múltiple que toman dexametasona

con REVLIMID. Los ataques cardiacos y los ACV también ocurren con más frecuencia en personas que toman REVLIMID con dexametasona. Para reducir este riesgo aumentado, la mayoría de las personas que toma REVLIMID también se les administrará un medicamento anticoagulante. Antes de tomar REVLIMID, dígame a su médico lo siguiente:

- si ha tenido un coágulo de sangre si tiene presión alta
- si fumasi sabe que tiene un nivel alto de grasas en la sangre (hiperlipidemia)
- Infórmele acerca de todos los medicamentos que toma. Algunos medicamentos también pueden aumentar su riesgo de tener coágulos de sangre.

Hable con su médico o busque asistencia médica de inmediato si llega a tener cualquiera de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con REVLIMID:

- **coágulo de sangre en el pulmón, brazo o pierna que podría incluir:** falta de aire, dolor de pecho, o inflamación de brazos o piernas
- **ataque cardiaco que podría incluir:** dolor de pecho que podría extenderse a los brazos, cuello, mandíbula, espalda o zona del estómago (abdomen), sensación de sudoración, falta de aire, náuseas o vómitos
- **ACV que podría incluir:** entumecimiento o debilidad repentinos, especialmente en un lado del cuerpo, dolor de cabeza o confusión severos, o problemas en la visión, el habla o el equilibrio.

Infórmele al profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con y sin prescripción, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Es posible que REVLIMID y otros medicamentos se afecten unos a otros provocando serios efectos colaterales.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de los mismos para mostrarles al profesional de la salud y a su farmacéutico

3. ¿CÓMO USAR REVLIMID?

Tome REVLIMID exactamente como se le recetó y siga las instrucciones del **Programa de Minimización de Riesgo**.

Antes de prescribir REVLIMID, el profesional de la salud hará lo siguiente:

- le explicará el **Programa de Minimización de Riesgo**
- le hará firmar el formulario de consentimiento informado entre el médico y el paciente.
- Ingiera las cápsulas de REVLIMID enteras con agua una vez por día. **No abra, rompa o mastique las cápsulas.**
- **No comparta REVLIMID con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **Tome REVLIMID a aproximadamente la misma hora cada día.**
- No abra las cápsulas de REVLIMID ni las manipule más de lo necesario. Si toma contacto con una cápsula de REVLIMID rota o el fármaco contenido en la cápsula, lave la zona del cuerpo con agua y jabón.
- Si se olvida de tomar una dosis de REVLIMID, y han pasado menos de 12 horas de su horario regular, tómela lo antes posible. Si se olvida de tomarla durante todo un día, retome su esquema de dosificación habitual el próximo día. **No tome 2 dosis al mismo tiempo.**

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

ARMARÍA FLORES
CO-ORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

- Si toma demasiado REVLIMID o tiene una sobredosis, llame a su profesional de la salud o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben:

- Deben hacerse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento, luego cada 4 semanas si su ciclo menstrual es regular o cada 2 semanas si su ciclo menstrual es irregular.
- Si no menstrúa o tiene sangrado inusual, debe hacerse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento.
- Deben usar simultáneamente 2 métodos anticonceptivos diferentes y efectivos 4 semanas antes de empezar a tomar el medicamento, mientras lo está tomando y durante 4 semanas después de dejar de tomar REVLIMID.

Los pacientes masculinos que toman REVLIMID, incluso aquellos que se han realizado una vasectomía, deben usar un condón de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada.

¿Qué debo evitar mientras tomo REVLIMID®?

- “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”
- **Mujeres: No deben quedar embarazadas ni tampoco deben amamantar mientras estén tomando REVLIMID**
- **Hombres: no deben donar esperma.**
- **No comparta REVLIMID con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **No debe donar sangre** mientras esté tomando REVLIMID, ni durante cualquier interrupción de su tratamiento, ni 4 semanas después de dejar REVLIMID. Si una mujer embarazada recibe la sangre que usted donó, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y puede nacer con defectos congénitos.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

- “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”.

REVLIMID puede causar efectos adversos graves, que pueden incluir lo siguiente:

- **Aumento del riesgo de muerte en personas que tienen leucemia linfocítica crónica (LLC).** Los pacientes con LLC que toman REVLIMID tienen un riesgo aumentado de muerte en comparación con personas que toman clorambucilo. REVLIMID puede causar problemas cardíacos serios que pueden provocar la muerte, por ejemplo fibrilación auricular, ataque cardíaco o insuficiencia cardíaca. No debe tomar REVLIMID si tiene LLC salvo que esté participando en un ensayo clínico controlado.
- **Riesgo de aparición de nuevos cánceres (neoplasias).** Los pacientes con mieloma múltiple que reciben Revlimid y Melfalan y con trasplante de células madre de la sangre tienen un riesgo mayor de desarrollar nuevos cánceres, incluidos ciertos tipos de cáncer en la sangre (leucemia mieloide aguda o LMA, y síndrome mielodisplásico o SMD) y un tipo de linfoma

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT

PRINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

llamado linfoma de Hodgkin. Hable con el profesional de la salud acerca del riesgo de desarrollar nuevos focos de cáncer si toma REVLIMID. Su médico controlará la posible aparición de nuevos focos de cáncer durante su tratamiento con REVLIMID.

- **Problemas hepáticos severos, incluida la insuficiencia hepática y la muerte.** Hable de inmediato con su médico si desarrolla alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
 - Si su piel o la parte blanca de sus ojos se torna amarillenta (ictericia)
 - Orina oscura o marrón (de color té)
 - Dolor en la parte superior derecha de su estómago (abdomen)
 - Sangrado o formación de hematomas con más facilidad de lo normal
 - Se siente muy cansado
- **Problemas en la glándula tiroides (hipo o hipertiroidismo)**

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar la función hepática durante el tratamiento con REVLIMID.

- **Reacciones dermatológicas serias que incluyen reacciones alérgicas graves.** Pueden producirse con REVLIMID y pueden provocar la muerte. Llame a su profesional de la salud de inmediato si manifiesta cualquiera de estos signos o síntomas de una reacción alérgica seria o de una reacción seria de la piel durante el tratamiento con REVLIMID:
 - Hinchazón de la cara, ojos, labios, lengua y garganta.
 - Problemas al tragar.
 - Dificultad para respirar.
 - Erupción cutánea, urticaria o exfoliación de la piel.
 - Ampollas.
 - Erupción con fiebre y /o glándulas inflamadas
- **Síndrome de lisis tumoral.** El síndrome de lisis tumoral es provocado por la rápida descomposición de las células cancerosas. El síndrome puede generar insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y, a veces, la muerte. Su médico podría realizarle análisis de sangre para controlar el síndrome de lisis tumoral
- **Empeoramiento del tumor (reacción de llamarada en el tumor).** Hable con su médico si llega a tener alguno de estos síntomas de reacción de llamarada en el tumor mientras toma REVLIMID: ganglios linfáticos inflamados y sensibles, febrícula, dolor o erupción cutánea
- **Riesgo de muerte prematura en MCL.** En personas que tienen Linfoma de células del manto (MCL), puede haber riesgo de morir antes (muerte prematura) al tomar REVLIMID. Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier inquietud y posible factor de riesgo

Los efectos adversos frecuentes de REVLIMID son los siguientes:

- Diarrea
- Constipación

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

REVISOR: ROSA LOPEZ
Co-DIRECTOR TÉCNICA
M. N. 11572 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.
RF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
6
Página 197 de 328

- Prurito
- Erupción cutánea
- Cansancio
- Hinchazón de extremidades y de la piel
- Náuseas
- Fiebre
- Tos

Éstos no son todos los efectos adversos posibles de REVLIMID.

Llame a su profesional de la salud a fin de solicitarle asesoramiento médico sobre efectos adversos. Puede informar efectos adversos a la Autoridad Sanitaria .

Llame a su profesional de la salud a fin de recibir asesoramiento médico respecto de los efectos colaterales. Informar los efectos colaterales a Laboratorios Raffo al teléfono 4509-7100.

5. CONSERVACIÓN DE REVLIMID

- Conserve REVLIMID a temperatura ambiente, inferior a 30°C
- Devuelva cualquier REVLIMID que no haya usado a su médico.

Conserve REVLIMID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Información general sobre REVLIMID

Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en las Guías sobre los Medicamentos. **No** tome REVLIMID para patologías para las cuales no fue prescrito. **No** comparta REVLIMID con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño o causar defectos congénitos.

Este prospecto de Información para el Paciente provee un resumen de la información más importante acerca de REVLIMID. Si desea obtener más información, hable con el profesional de la salud. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre REVLIMID escrita para los profesionales de la salud. También puede llamar al Laboratorio Raffo al teléfono 4509-7100.

¿Qué contiene Revlimid?

El principio activo es Lenalidomida

Cada cápsula de 5 mg contiene: 5 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Cada cápsula de 10 mg contiene: 10 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Cada cápsula de 15 mg contiene: 15 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

Farm. KARINA A. FLORES
 IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

sódica y estearato de magnesio.

Cada cápsula de 25 mg contiene: 25 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

REVLIMID 5 mg

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "5 mg" en la otra mitad:

Caja de 21 cápsulas de 5 mg

REVLIMID 10 mg

Cápsulas opacas azul/verde y amarillo pálido que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "10 mg" en la otra mitad:

Cajas de 21 y de 28 capsulas de 10 mg

REVLIMID 15 mg

Cápsulas opacas azul pálido y blanco que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "15 mg" en la otra mitad:

Caja de 21 cápsulas de 15 mg

REVLIMID 25 mg

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "25 mg" en la otra mitad:

Caja de 21 cápsulas de 25 mg

REV PIL AR-007 RVd Swiss (May19) Noviembre 2019

IF-2019-110598807-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 14128
M.P. 14128
Página 199 de 328

Fecha de última revisión: Mayo 2019

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 54360

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40, s/n esq. Calle 8 Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

ELABORADO POR:

CELGENE INTERNATIONAL SARL (Route de Perreux I, 2017, Boudry, Suiza)

o

PENN PHARMACEUTICALS LIMITED (23 – 24 Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar, Gwen, NP2 3 AA, Reino Unido

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109853508- MONTE VERDE - Inf pacientes - Certificado N54360.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.10 10:05:26 -03:00