



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2966

BUENOS AIRES, 29 MAR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007125-15-9 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., representante en nuestro país de CELGENE EUROPE LIMITED, 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 - 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2966

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 1685 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 54.360 y Disposición N° 0770/08, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de CELGENE EUROPE LIMITED, cuyos textos constan de fojas 1474 a 1632, para los prospectos y de fojas 947 a 973, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0770/08 los prospectos autorizados por las fojas 1474 a 1526 y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2966

la información para el paciente autorizada por las fojas 947 a 955, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.360 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007125-15-9

DISPOSICIÓN Nº 2966

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición No. **2966** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.360 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de CELGENE EUROPE LIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0770/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001583-08-5.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|------------------------------------|--|
| Prospectos de información para el paciente. | e Anexo de Disposición N° 3017/15. | Prospectos de fs. 1474 a 1632, corresponde desglosar de fs. 1474 a 1526. Información para el paciente de fs. 947 a 973, corresponde desglosar de fs. 947 a 955.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de CELGENE EUROPE LIMITED, Titular del Certificado de Autorización N° 54.360 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

29 MAR. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-007125-15-9

DISPOSICIÓN N° 2966

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

CP



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 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.
- 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
- problemas renales o ha recibido tratamiento de diálisis renal
- 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.
- 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 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.


 MONTE VERDE S.A.
 SOFÍA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nec. 14143
 DNI 22.538.728



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.**
- **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.

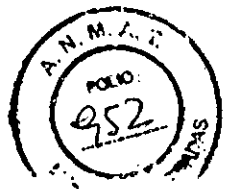
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

- 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)

2966



- 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

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar la función hepática durante el tratamiento con REVLIMID.

- **Reacciones alérgica serias y reacciones serias de la piel.** 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.
- **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

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. Informar los efectos colaterales a Laboratorios Raffo al teléfono 4509-7100.



2966

5. CONSERVACIÓN DE REVLIMID

- Conserve REVLIMID a temperatura ambiente, inferior a 25°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 sódica y estearato de magnesio.

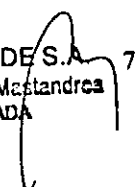
Cada cápsula de 25 mg contiene: 25 mg de lenalidomida. Los demás componentes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- 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:

REV PA EC-003/MAR 15 (REV 20 03/15)
CC-15-0007L


MONTE VERDE
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.559.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA 

ES

2966



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 capsulas de 5 mg

Caja de 28 capsulas 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:

Caja de 21 capsulas de 10 mg

Caja 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 capsulas de 15 mg

Caja de 28 capsulas 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 capsulas de 25 mg

Caja de 28 capsulas de 25 mg

Fecha de última revisión:


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

REV PA EC-003/MAR 15 (REV 20 03/15)
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOLEDAD M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2966



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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

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)


MONTE VERDE S.A
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


REV PA EC-003/MAR 15 (REV 20 03/15)
CC-15-0007L

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Masandora
APODERADA  9

2966



PROYECTO DE PROSPECTO
REVLIMID®
LENALIDOMIDA
Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg

Venta Bajo receta

archivada

Las cápsulas de REVLIMID® de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg se suministrarán bajo las condiciones del "Programa de Minimización de Riesgos".

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Las cápsulas de 5 mg contienen:

Lenalidomida.....5 mg

Excipientes: lactosa anhidra 147 mg, celulosa microcristalina 40 mg, croscarmelosa sódica 6 mg, estearato de magnesio 2 mg, gelatina 57.5 mg, dióxido de titanio (E 171) 3.5 mg

Las cápsulas de 10 mg contienen:

Lenalidomida.....10 mg

Excipientes: lactosa anhidra 294 mg, celulosa microcristalina 80 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 4 mg, gelatina 91.9 mg, dióxido de titanio (E 171) 3.70 mg, índigo carmín (E 132) 0.018 mg, óxido de hierro amarillo (E 172) 0.33 mg

Las cápsulas de 15 mg contienen:

Lenalidomida.....15 mg

Excipientes: lactosa anhidra 289 mg, celulosa microcristalina 80 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 4 mg, gelatina 91.3 mg, dióxido de titanio (E 171) 4.7 mg, índigo carmín (E 132) 0.016 mg

Las cápsulas de 25 mg contienen:

Lenalidomida.....25 mg

Excipientes: lactosa anhidra 200 mg, celulosa microcristalina 159 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, estearato de magnesio 4 mg, gelatina 93.2 mg, dióxido de titanio (E 171) 2.8 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA


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

INDICACIONES

Mieloma múltiple

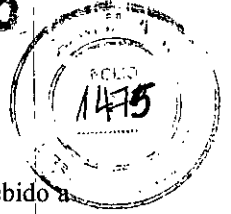
REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM).

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE-VERDE S.A.
SO-IA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

MONTE-VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

As



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

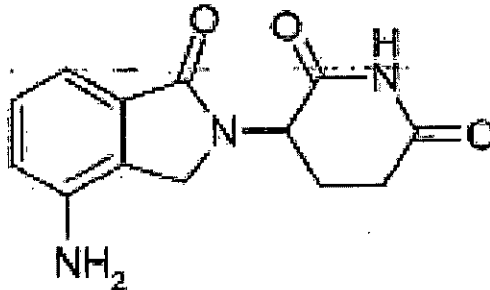
Limitaciones de uso

- 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

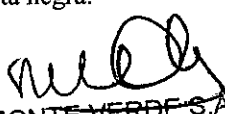


La fórmula empírica para lenalidomida es $C_{13}H_{13}N_3O_3$, y el peso molecular en gramos es 259,3.

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.

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomodulatorias, antiangiogénicas y antineoplásicas. La lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células tumorales hematopoyéticas incluyendo mieloma múltiple, 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 mieloma múltiple. Las propiedades inmunomoduladoras de lenalidomida incluyen la activación de linfocitos T y de las células asesinas naturales (NK), el aumento de números de células NKT y la inhibición de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por monocitos. En las células de mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación de células y la inducción de apoptosis.

Farmacodinamia

Se evaluó el efecto de lenalidomida en el intervalo QTc en 60 hombres sanos en un estudio aleatorizado, riguroso de QT con placebo y controles positivos. A una dosis dos veces superior a la dosis máxima recomendada, lenalidomida no prolonga el intervalo QTc a ningún nivel clínicamente relevante. 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 en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado acumulación del fármaco.

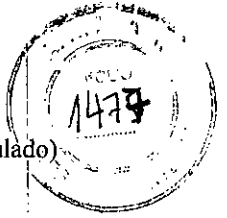
La exposición sistémica (AUC) de lenalidomida en pacientes con MM y SMD con función renal leve o normal ($CL_{cr} \geq 60$ mL/min) es aproximadamente 60% mayor que en pacientes masculinos jóvenes sanos.

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.

Los análisis farmacocinéticos de la población muestran que el índice de absorción oral de lenalidomida en pacientes con MCL es similar al observado 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.

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.

Eliminación

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 elimina dentro de los diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radioactiva se excreta como lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas. Hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% 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.

Interacciones medicamentosas

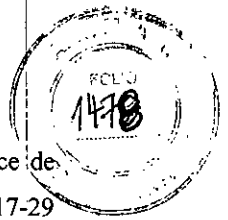
La coadministración de dosis individuales o múltiples de dexametasona (40 mg) no tiene un efecto clínico en la farmacocinética de dosis múltiple de REVLIMID (25 mg).

In vitro, lenalidomida es un sustrato, pero no es un inhibidor de la P-glicoproteína (P-gp). En voluntarios sanos, 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 tuvo como resultado un aumento clínicamente significativo de la C_{max} y el AUC de REVLIMID. En voluntarios sanos, la coadministración del inhibidor/sustrato de P-gp, temsirolimus (25 mg), con REVLIMID (25 mg) no altera de manera significativa la farmacocinética de REVLIMID, temsirolimus o su metabolito, sirolimus.

Estudios *in vitro* demostraron que REVLIMID no es un sustrato de la proteína de resistencia al 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 u OATP2), 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 sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, u OCT2. Lenalidomida no 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

Poblaciones específicas:

Pacientes con insuficiencia renal: Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, 5 pacientes con insuficiencia renal



leve (clearance de creatinina 57-74 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 33-46 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 17-29 mL/min), y 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis recibieron una dosis única oral de REVLIMID de 25 mg. Como grupo control/comparativo, 7 sujetos sanos de edad similar con función renal normal (clearance de creatinina 83-145 mL/min) también recibieron una dosis única de REVLIMID de 25 mg por vía oral. Cuando el clearance de creatinina disminuyó de insuficiencia leve a severa, la semivida se incrementó y el aclaramiento del fármaco disminuyó linealmente. En comparación con sujetos sanos, la vida media aumentó tres veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, y el aclaramiento del fármaco disminuyó del 66% al 75%. Los pacientes sometidos a hemodiálisis (n=6) que recibieron una única dosis de 25 mg de lenalidomida tuvieron un aumento de 4,5 veces en la vida media y un 80% de disminución del aclaramiento del fármaco en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 30% del fármaco en el organismo fue eliminado del cuerpo durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. En pacientes con mieloma múltiple, los que presentaban insuficiencia renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que los que presentaban función renal normal.

Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de REVLIMID en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (CLcr < 60 mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes de edad avanzada: no se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada, Los análisis farmacocinéticos en la población incluyeron pacientes de entre 39 y 85 años que muestran que la edad no tiene influencia en la disposición de lenalidomida).

Pacientes con enfermedad hepática: los análisis farmacocinéticos de la población incluyeron pacientes con deterioro hepático leve (N = 16, bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x ULN o AST > ULN) y muestran que el deterioro hepático leve no tiene influencia en la disposición de lenalidomida. No hay datos disponibles de pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

Pacientes pediátricos: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años.

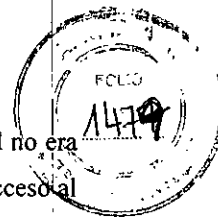
Otros factores intrínsecos: Los análisis farmacocinéticos de la población muestran que el peso corporal (33-135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, MDS o MCL) no tienen un efecto clínicamente relevante sobre el clearance de creatinina en pacientes adultos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma Múltiple

Ensayo clínico abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple 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 talidomía (MPT) en pacientes con mieloma múltiple 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; 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, 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 supervivencia 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 supervivencia 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-)

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

ACC


MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

6
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastardrea
APODERADA



| | Rd Continuous (N = 535) | Rd18 (N = 541) | MPT (N = 547) |
|---|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| PFS □ IRAC (meses)^g | | | |
| 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)^h | | | |
| 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^c □ 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 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".

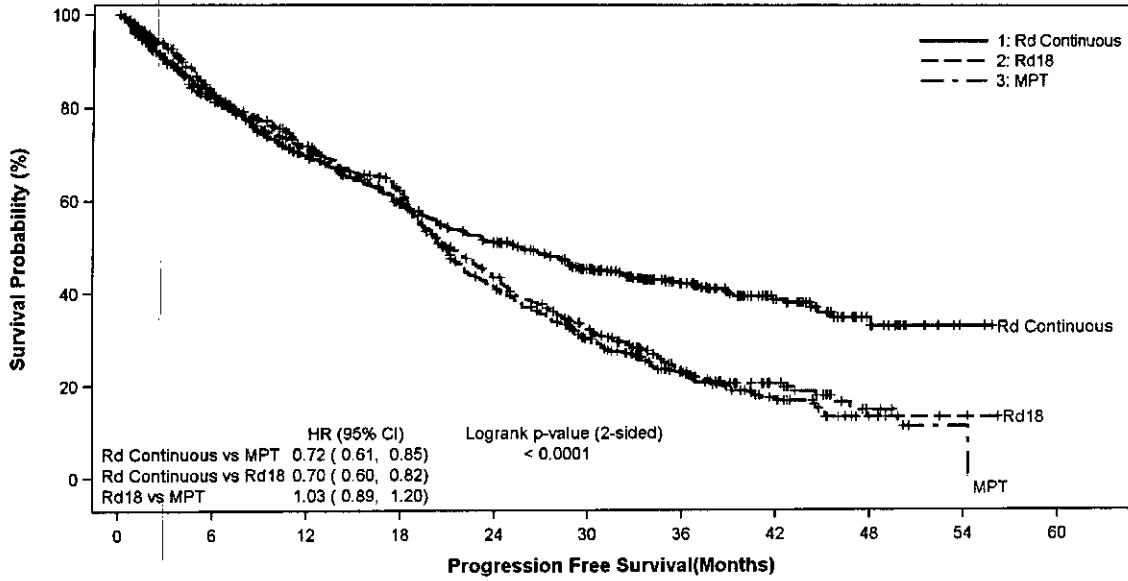
^g Fecha de corte de datos = 24 de mayo de 2013.



^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



| | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| 1 | 535 | 400 | 319 | 265 | 218 | 168 | 105 | 55 | 19 | 2 | 0 |
| 2 | 541 | 391 | 319 | 265 | 167 | 108 | 56 | 30 | 7 | 2 | 0 |
| 3 | 547 | 380 | 304 | 244 | 170 | 116 | 58 | 28 | 6 | 1 | 0 |

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Rd Continuous=278/535 (52.0%) Rd18=348/541 (64.3%) MPT=334/547 (61.1%)

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

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

Rd Continuous, Rd18 y MPT

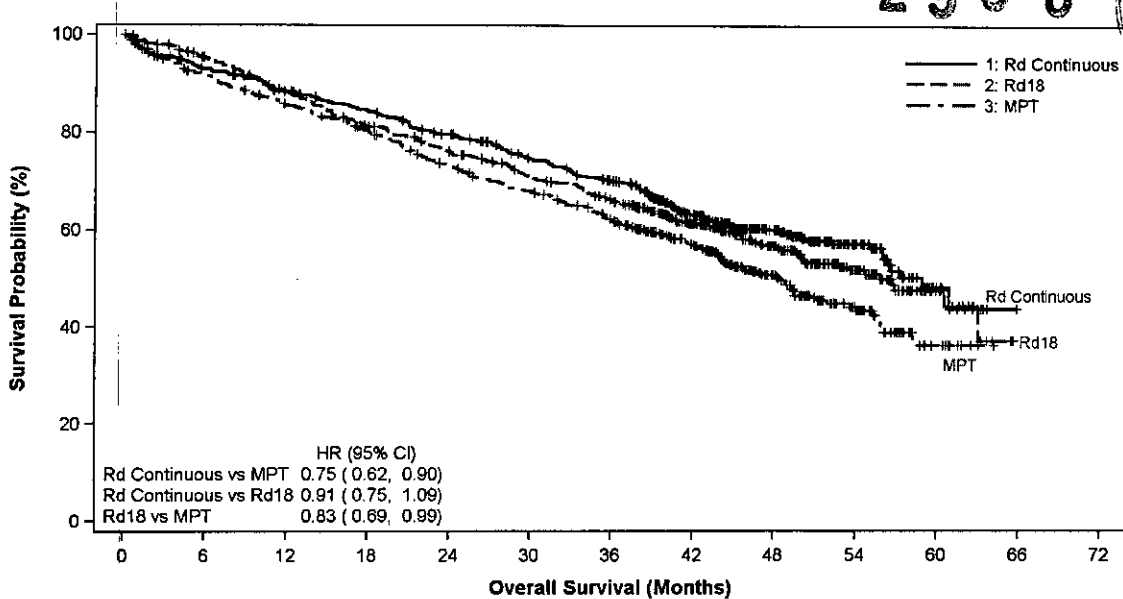
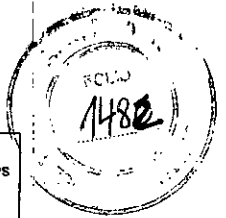
Fecha de corte: 3 de marzo de 2014

[Handwritten Signature]
MONTEVERDE S.A.
 SO FIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTEVERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

[Handwritten mark]

2966



| | 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

Estudios clínicos abiertos, aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple tratado anteriormente

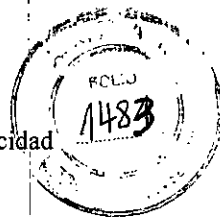
Se realizaron dos estudios aleatorizados (Estudios 1 y 2) para evaluar la eficacia y seguridad de REVLIMID. Estos estudios de centros múltiples, multinacionales, a doble-ciego, controlados con placebo compararon REVLIMID más terapia de pulsos con dexametasona en dosis alta por vía oral con la terapia 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.

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

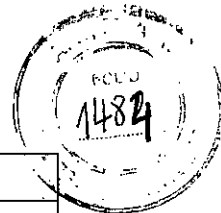
[Handwritten mark]



permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad [Ver Posología y Administración].

La tabla 2 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 2: 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 3: 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 | | | | |
| 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

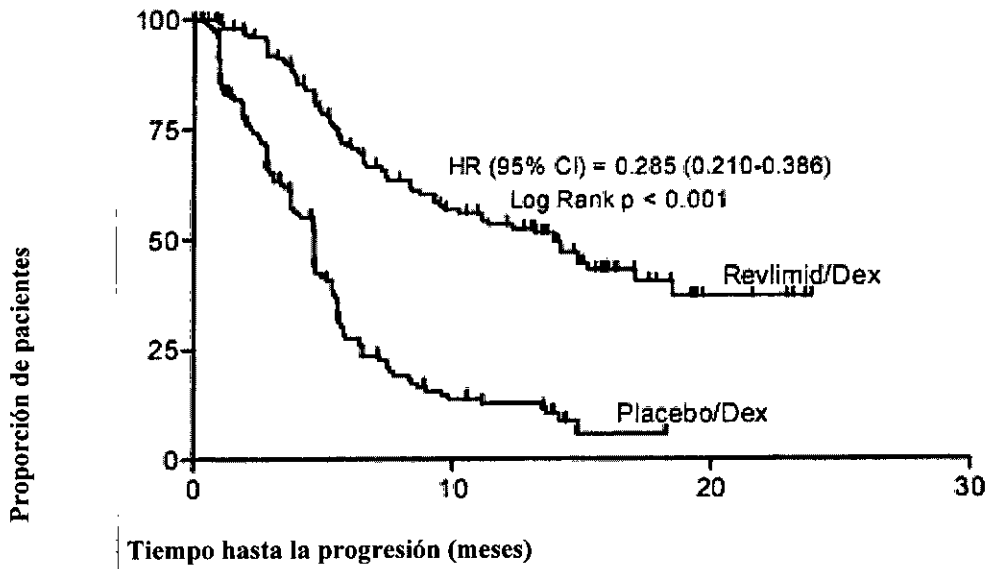
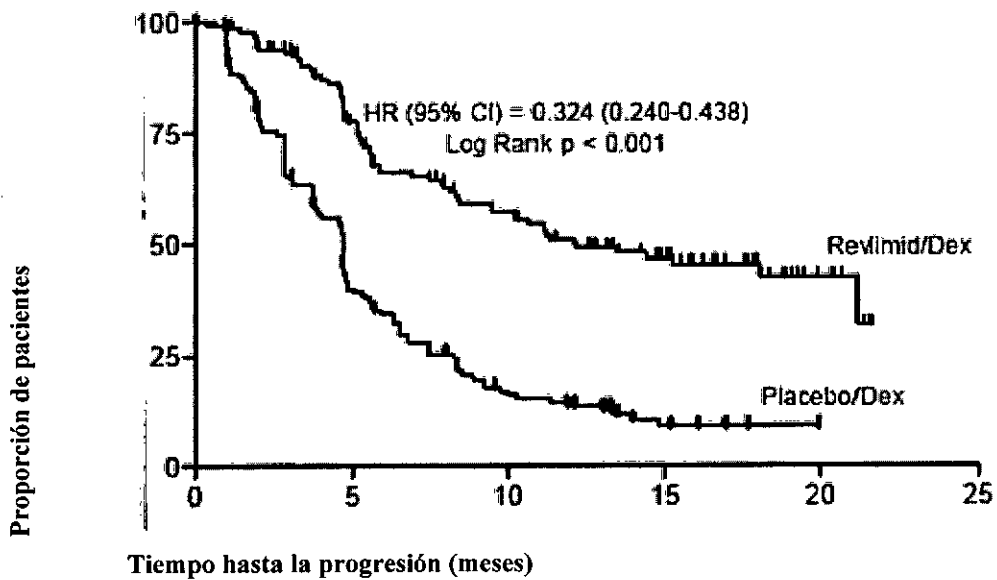


Figura : Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 2



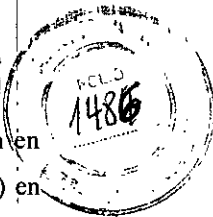
Síndromes mielodisplásicos con anomalía citogenética por deleción del 5q

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
ABODERADA

[Handwritten mark]



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 (2.2)*].

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 4.

Tabla 4: 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) |



2966



| | | |
|--|----------|------------|
| 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 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.

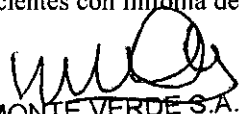
Las tasas de independencia de transfusión de glóbulos rojos no se vieron afectadas por la edad o el género.

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

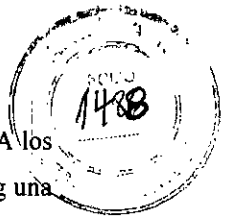
Se realizó un ensayo multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, abierto sobre lenalidomida como agente único para evaluar la seguridad y eficacia de esta droga en pacientes con linfoma de células de manto

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

AS



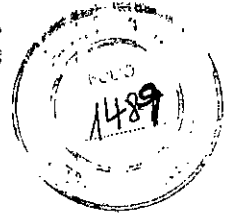
que han sufrido una recaída o fueron resistentes a bortezomib o al régimen que contiene bortezomib. A los pacientes con clearance de creatinina > 60 mL/min se les administró lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días. A los pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 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) $\geq 1500/ \text{mm}^3$, recuentos de plaquetas $\geq 60,000/ \text{mm}^3$, 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.

Tabla 5: 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) |



| Características basales de la enfermedad y terapia previa contra el linfoma | Total de pacientes (N=134) |
|--|----------------------------|
| 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 6. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,2 meses (rango 1,8 a 13 meses).

Tabla 6: 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) |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nmc. 14143
DNI 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2966



| | | |
|--|----------------|---------------|
| 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

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 trasplante autólogo de células madre (por sus siglas en inglés: ASCT) el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para ASCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid [Ver Advertencias y Precauciones(5.11)]

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 7 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 7: Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

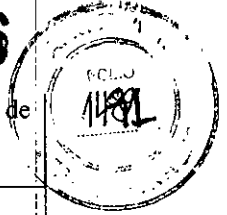
| Recuentos plaquetarios | |
|--|---|
| Trombocitopenia en MM | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| Caen a < 30.000/mcL | Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal |
| Regresan a \geq 30.000/mcL | Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. |
| Para cada caída posterior < 30.000/mcL | Interrumpir tratamiento con REVLIMID |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

17
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastardrea
APODERADA

2966



| | |
|---|---|
| Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ | Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. |
| Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) | |
| Neutropenia en MM | |
| Cuando los neutrófilos: | Acción recomendada: |
| Caen a $< 1000/\text{mcL}$ | Interrumpir tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal |
| Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es la única toxicidad | Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial |
| Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ 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 $< 1000/\text{mcL}$ | Interrumpir tratamiento con REVLIMID |
| Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ | Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. |

Otras toxicidades grados 3/4 en 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.

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

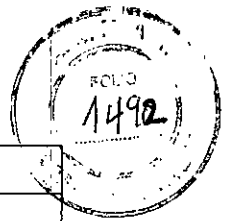
Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

| | |
|---|--------------------------------------|
| 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 $\geq 100.000/\text{mcL}$ | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| Caen a $< 50.000/\text{mcL}$ | Interrumpir tratamiento con REVLIMID |
| Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$ | Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios |
| Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$ | |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

18
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastanorea
APODERADA



| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
|---|--------------------------------------|
| Caen a 50% del valor basal | Interrumpir tratamiento con REVLIMID |
| 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 |

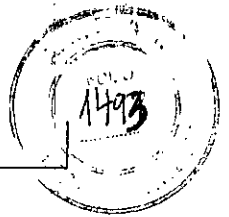
Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

| 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 |

2966

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:

| Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD: | |
|---|---|
| Cuando los neutrófilos: | Acción recomendada: |
| < 500/mcL por ≥ 7 días ó < 500/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 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.

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.

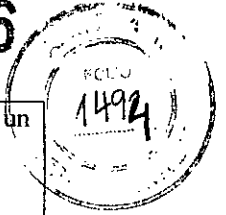
El tratamiento continúa, se modifica o se discontinúa sobre la base de los hallazgos clínicos o de laboratorio.

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 $\geq 50.000/\text{mcL}$ | 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 $<1000/\text{mL}$ por al menos 7 días</p> <p>o</p> <p>Caen a $<1.000/\text{mL}$ con una temperatura asociada $\geq 38,5^\circ \text{C}$</p> <p>o</p> <p>Caen a $<500/\text{mL}$</p> | <p>Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal</p> |
| <p>Regresan a $\geq 1.000/\text{mL}$</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.

Dosis inicial para insuficiencia renal en MM, SMD o LCM

Como REVLIMID se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis inicial para proporcionar una exposición adecuada al fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes sometidos a diálisis. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de REVLIMID para pacientes con $\text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$. Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con SMD, LCM y MM son las siguientes:

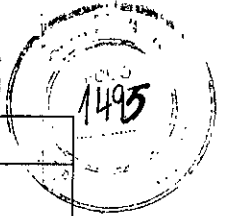
Tabla 8. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en SMD o LCM

| Categoría | Función renal (Cockcroft-Gault) | Dosis en LCM | Dosis en SMD |
|------------------------------------|---|---|--|
| Insuficiencia renal moderada | $\text{CLcr} 30-60 \text{ mL/min}$ | 10 mg Cada 24 horas | 5 mg Cada 24 horas |
| Insuficiencia renal severa | $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (no requiere diálisis) | 15 mg Cada 48 horas | 5 mg Cada 48 horas |
| Enfermedad renal en etapa terminal | $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (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 la dosis después de la diálisis |

Tabla 9: Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en MM

| Categoría | Función renal (Cockcroft-Gault) | Dosis en MM |
|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Insuficiencia renal moderada | $\text{CLcr} 30-50 \text{ mL/min}$ | 10 mg |

2966



| | | |
|------------------------------------|--|---|
| | | Cada 24 horas |
| Insuficiencia renal severa | CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis) | 15 mg Cada 48 horas |
| Enfermedad renal en etapa terminal | CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis) | 5 mg Una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis. |

Insuficiencia renal moderada para MM: 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 de la dosis.

Tras el inicio de la terapia con REVLIMID, el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID debería basarse en la tolerancia al tratamiento de cada paciente, como se describe en otra parte.

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 daño potencial al feto.

Reacciones alérgicas

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a lenalidomida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad embrionaria y fetal

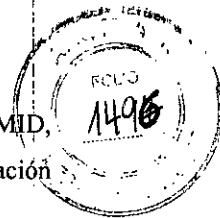
REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría 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 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 28 días 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 1 mes 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

la ANMAT y al Laboratorio Raffo al teléfono: 4509-7100 y /o por e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Toxicidad hematológica

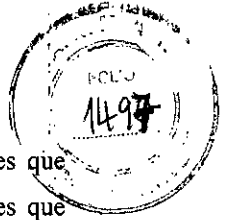
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



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.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona 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.

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.

Tromboembolia venosa y arterial

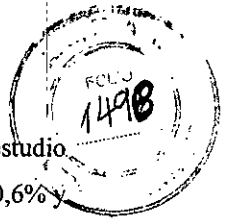
Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después 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 ACV (2,3%) aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



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 trombotoprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos tromboticos globales (eventos embólicos y tromboticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple 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 tromboticos 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 4,37 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda trombotoprofilaxis. El régimen de trombotoprofilaxis 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 tromboticos. 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

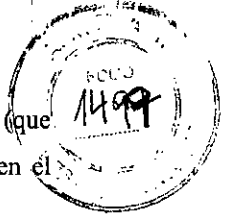
En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 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 cardiaca, 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 mieloma múltiple que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LMA y SMD. El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de

2966



REVLIMID/dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.

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.

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 Mieloma Múltiple 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.

Reacciones alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves, incluso síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. 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 o necrólisis epidérmica tóxica y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Las cápsulas de REVLIMID contienen lactosa. Deben evaluarse el riesgo y el beneficio del tratamiento con REVLIMID en pacientes con intolerancia a la lactosa.

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

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

26

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, *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 esteroideos (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 a ASCT, 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.

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

Neuropatía periférica: [Ver Reacciones Adversas].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los resultados de estudios *in vitro* en humanos muestran que REVLIMID no es metabolizado por la vía del citocromo P450, ni lo inhibe ni lo induce, lo cual indica que no es probable que lenalidomida cause o esté sujeta a interacciones medicamentosas metabólicas basadas en P450.

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



2966



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) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total 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 mieloma múltiple que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría X de embarazo:

Resumen de riesgo

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, anormalidades externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anormalidades del ojo (anofalmía, 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. 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

Uso en madres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

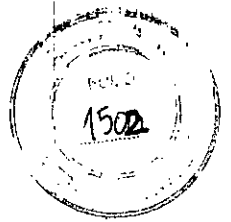
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

28
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



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 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 efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

REVLIMID se ha utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (MM) en pacientes de hasta 91 años.

Por lo menos luego de 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.

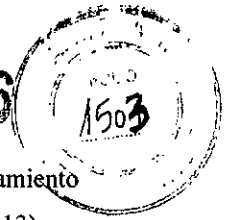
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



NDMM: En términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (Rd Continuous: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de EA (por ej. todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (\leq 75 años). Los EA de grado 3 o 4 en el SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron consistentemente a una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos 5%) en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en los SOC Infecciones e infestaciones, Trastornos cardíacos (incluida insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y Trastornos renales y urinarios (incluida insuficiencia renal) también se informaron con una frecuencia ligera, pero consistentemente mayor (< 5% diferencia), en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Para otros SOC (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, Infecciones e infestaciones, Trastornos cardíacos, Trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de EA grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA serios se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

REVLIMID ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

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.

REVLIMID se ha utilizado en un ensayo clínico de linfoma de células de manto (MCL) en pacientes de hasta 83 años. De los 314 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.

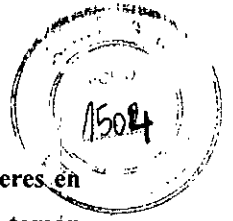
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

30
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

AS

2966



Mujeres en edad reproductiva y hombres

REVLIMID puede causar daño fetal cuando se la administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman REVLIMID, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas sin estrógenos, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de REVLIMID. La anticoncepción confiable está indicada aún cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía. Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener una prueba de embarazo negativa dentro de las 72 horas antes de la prescripción del tratamiento con REVLIMID. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de REVLIMID durante esta evaluación.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman REVLIMID. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman REVLIMID, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuar REVLIMID, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman REVLIMID no pueden donar esperma.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis de inicio de REVLIMID para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis. [Ver Posología y Administración].

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

ACC



REACCIONES ADVERSAS

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

- o Toxicidad embrionaria y fetal; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Neutropenia y trombocitopenia; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Tromboembolia venosa y arterial; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Segundas neoplasias primarias; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Hepatotoxicidad; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Reacciones alérgicas; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Síndrome de lisis tumoral; [Ver Advertencias y Precauciones]
- o Reacciones de llamarada en el tumor; [Ver Advertencias y Precauciones]

Alteración de la movilización de células madre. [Ver Advertencias y Precauciones]

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.

Experiencia en ensayos clínicos

Poblaciones específicas


Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

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

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



(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.

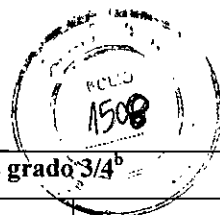
La Tabla 10 resume las reacciones adversas informadas para las ramas de tratamiento Rd Continuous, Rd18 y MPT.

Tabla 10: 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*

| Clasificación por sistema y órgano Término preferente | 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) | 145 (26,9) | 116 (21,4) | 37 (7) | 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 | | | | | | |



| Clasificación por sistema y órgano Término preferente | 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) |
| Bronquitis ^c | 90 (16,9) | 59 (10,9) | 43 (7,9) | 9 (1,7) | 6 (1,1) | 3 (0,6) |
| Nasofaringitis ^f | 80 (15) | 54 (10) | 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% f} | 69 (13,0) | 53 (9,8) | 31 (5,7) | < 1% | 8 (1,5) | < 1% |
| Neumonía ^{c@} | 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@} | 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) | 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@} | 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 ^c | 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 [%] | 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) |



| Clasificación por sistema y órgano Término preferente | 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) |
| Deshidratación [%] | 25 (4,7) | 29 (5,4) | 17 (3,1) | 8 (1,5) | 13 (2,4) | 9 (1,7) |
| Gota ^c | < 5% | < 5% | < 5% | 8 (1,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Diabetes mellitus ^{%c} | < 5% | < 5% | < 5% | 8 (1,5) | 4 (0,7) | 2 (0,4) |
| Hipofosfatemia ^c | < 5% | < 5% | < 5% | 7 (1,3) | 3 (0,6) | 1 (0,2) |
| Hiponatremia ^{%c} | < 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 ^{co} | 55 (10,3) | 39 (7,2) | 22 (4,1) | 30 (5,6) | 20 (3,7) | 15 (2,8) |
| Hipotensión ^{co} | 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 ^c | < 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) ^{co,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: las clasificaciones por sistema y por órgano (SOC) y los términos preferentes (PT) reflejan la

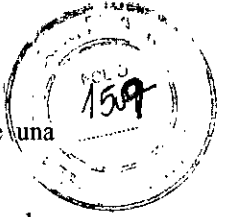
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

MONTE VERDE S.A.
SO: IA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

35
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



codificación de reacciones adversas usando el MedDRA. Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contabilizado una sola vez bajo el SOC/PT aplicable.

^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 SOC 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)

*PT para 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.

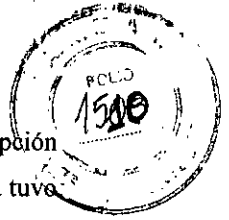
Después de por lo menos una terapia previa para MM

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



2966

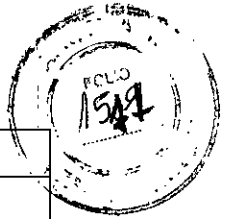


(57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación 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 11, 12 y 13 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

| Tabla 11: 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 | | |
|--|--|---|
| Clasificación por sistema y órgano/Término preferente | REVLIMID/Dex* (N = 353) n (%) | Placebo/Dex* (N = 350) 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) |

2966



| 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) |
| 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 [%] | 33 (9,3) | 15 (4,3) |
| Hipertensión | 28 (7,9) | 20 (5,7) |
| Hipotensión | 25 (7,1) | 15 (4,3) |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

[Handwritten Signature]
MONTE VERDE S.A.
SO-IA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

[Handwritten Signature]
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

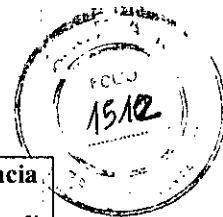


Tabla 12: Reacciones adversas grado 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

| Clasificación por sistema y órgano/Término preferente | 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[†] 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) |
| 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 13: 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

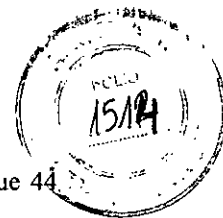
| Clasificación por sistema y órgano/Término preferente | REVLIMID/Dex^a (N = 353) n (%) | Placebo/Dex^a (N = 350) n (%) |
|---|---|--|
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre | | |
| Neutropenia febril [%] | 6 (1,7) | 0 (0,0) |
| Trastornos vasculares | | |
| Trombosis venosa profunda [%] | 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 11, 12 y 13 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).

2966



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

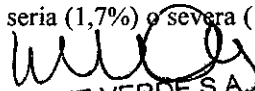
La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, 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).

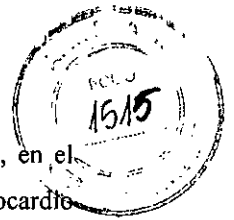
El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o severa (1,7%) en una tasa más

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOLIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA





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.

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.

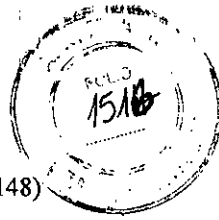
Trastorno del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

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

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



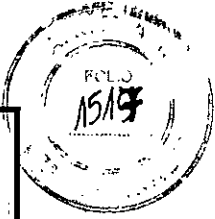
lugar de administración.

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 14 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 15 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 14: 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

| Clasificación por sistema y órgano/ Término preferente [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) |

2966



| 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 | | |
| 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) |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
SO FIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2966

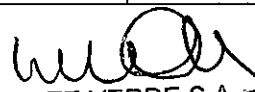


| | | |
|---------------------------------------|----|--------|
| Anorexia | 15 | (10,1) |
| Hipomagnesemia | 9 | (6,1) |
| Investigaciones | | |
| Aumento de alanina aminotransferasa | 12 | (8,1) |
| Trastornos psiquiátricos | | |
| Insomnio | 15 | (10,1) |
| Depresión | 8 | (5,4) |
| Trastornos renales 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) |

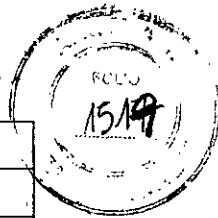
[a] La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes están codificados usando el diccionario MedDRA. La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría de EA.

| Tabla 15: Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia^[1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio | | |
|--|----------------------|--------|
| Términos preferentes^[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) |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_ Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



| | | |
|--|---|-------|
| 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 términos preferentes están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría término preferente.

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 14 ó 15:

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



2966



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 hepatobiliares: 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.

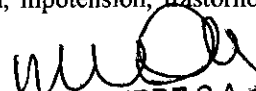
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: dolor pélvico.

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

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.

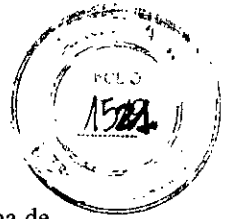
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOCIETAT M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728

47
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastàndrea
APODERADA



2066



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 16 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 16: Incidencia de reacciones adversas ($\geq 10\%$) o eventos adversos (EA) grados 3/4 (en al menos 2 pacientes) con linfoma de células de manto


| Clasificación por sistema y por órgano/Término preferente | 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 ^s | 31 (23) | 3 (2) |
| Edema periférico | 21 (16) | 0 |
| Astenia ^s | 19 (14) | 4 (3) |
| Deterioro general de la salud física | 3 (2) | 2 (1) |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea ^s | 42 (31) | 8 (6) |
| Náuseas | 40 (30) | 1 (<1) |
| Constipación | 21 (16) | 1 (<1) |
| Vómitos ^s | 16 (12) | 1 (<1) |
| Dolor abdominal ^s | 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 ^s | 8 (6) | 2 (1) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Tos | 38 (28) | 1 (<1) |
| Disnea ^s | 24 (18) | 8 (6) |
| Efusión pleural | 10 (7) | 2 (1) |

2966



| Clasificación por sistema y por órgano/Término preferente | Todos los EAs ¹ (N=134) n (%) | EAs ² grados 3/4 (N=134) n (%) |
|---|---|--|
| Hipoxia | 3 (2) | 2 (1) |
| Embolia pulmonar | 3 (2) | 2 (1) |
| Insuficiencia respiratoria ^s | 2 (1) | 2 (1) |
| Dolor orofaríngeo | 13 (10) | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | |
| Neumonía ^{@s} | 19 (14) | 12 (9) |
| Infección respiratoria superior | 17 (13) | 0 |
| Celulitis ^s | 3 (2) | 2 (1) |
| Bacteriemia ^s | 2 (1) | 2 (1) |
| Sepsis estafilocócica ^s | 2 (1) | 2 (1) |
| Infección del tracto urinario ^s | 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 ^{%s} | 48 (36) | 37 (28) |
| Anemia ^s | 41 (31) | 15 (11) |
| Leucopenia ^s | 20 (15) | 9 (7) |
| Linfopenia | 10 (7) | 5 (4) |
| Neutropenia febril ^s | 8 (6) | 8 (6) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | |
| Disminución del apetito | 19 (14) | 1 (<1) |
| Hipocalcemia | 17 (13) | 3 (2) |
| Deshidratación ^s | 10 (7) | 4 (3) |
| Hipocalcemia | 4 (3) | 2 (1) |
| Hiponatremia | 3 (2) | 3 (2) |
| Trastornos renales y urinarios | | |
| Insuficiencia Renal ^s | 5 (4) | 2 (1) |
| Trastornos vasculares | | |
| Hipotensión ^{@s} | 9 (7) | 4 (3) |
| Trombosis venosa profunda ^s | 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 ^s | 4 (3) | 4 (3) |

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SOLEDAD M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2966



| Clasificación por sistema y por órgano/Término preferente | Todos los EAs ¹ (N=134) n (%) | EAs ² grados 3/4 (N=134) n (%) |
|---|---|--|
| 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 términos preferentes bajo el SOC de Infecciones a excepción de infecciones raras de interés para la Salud Pública se considerará enumerado

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

Los siguientes eventos adversos que se manifestaron en otras indicaciones y no se describen anteriormente han sido reportados (5%-10%) en pacientes tratados con monoterapia de REVLIMID para linfoma de células de manto.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica

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

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 respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Infecciones e infestaciones: *Colitis por clostridium difficile*, sepsis

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

Trastornos cardiacos: Taquicardia supraventricular

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID: condiciones alérgicas (angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de lisis tumoral y reacción de llamarada en el tumor, neumonitis, insuficiencia hepática (incluida la fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestática, hepatitis citolítica/colestática mixta y pruebas hepáticas anormales transitorias. Debido a que una población

MONTE VERDE S.A.
Sonia M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

50
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



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.

Se han informado casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda un monitoreo basal y continuo de la función tiroidea.

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

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A.
SO. M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2966



Cápsulas REVLIMID 5 mg:

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "5 mg" en la otra mitad:

Cápsulas 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:

Cápsulas REVLIMID 15 mg:

Cápsulas opacas azul y blanco que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "15 mg" en la otra mitad:

Cápsulas REVLIMID 25 mg:

Cápsulas opacas blancas que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "25 mg" en la otra mitad:

Fecha de última revisión:

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 ESTRÍCTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA 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


DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO POR:

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

o

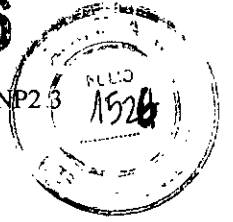
REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L


MONTE VERDE S.A
SOLEDAD M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2966

PENN PHARMACEUTICALS LIMITED (23 - 24 Tafarnaubach Industrial Estate Tredegar, Gwen, NP23
AA, Reino Unido



A small, handwritten mark or signature in the bottom left corner of the page.

REV PI AR-003/MAR 15 (REV 20 03/15)_Rta req feb2016
CC-15-0007L

A handwritten signature in cursive script above the printed name.
MÓNTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

A handwritten signature in cursive script above the printed name.
MÓNTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA