



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **5458**

BUENOS AIRES, 11 SEP 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012788-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 5 mg; 10 mg; 15 mg; 25 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **5458**

Que a fojas 219 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 5 mg; 10 mg; 15 mg; 25 mg, aprobada por Certificado Nº 54.360 y Disposición Nº 0770/08, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 131.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0770/08 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 45, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

④
4



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

5458

DISPOSICIÓN Nº

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

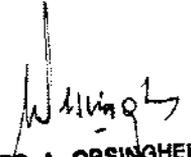
EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012788-12-4

DISPOSICIÓN Nº

5458

nc

9


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5.4.5.8**.. 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., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REVLIMID / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 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.-

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2327/11.-	Prospectos de fs. 3 a 131, corresponde desglosar de fs. 3 a 45.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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., Titular del Certificado de Autorización N° 54.360
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

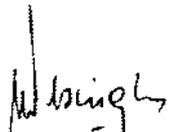
11 SEP 2012

Expediente N° 1-0047-0000-012788-12-4

DISPOSICIÓN N°

nc

5458


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9





REVLIMID®
LENALIDOMIDA

Cápsulas – 5 mg/10 mg/15mg/25 mg

Industria Suiza/Industria Inglesa

Venta Bajo Receta Archivada

ADVERTENCIA: RIESGO FETAL, TOXICIDAD HEMATOLÓGICA y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

No utilizar REVLIMID durante el embarazo. Lenalidomida, un análogo de talidomida, provocó anomalías en las extremidades en un estudio del desarrollo en monos. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca daños congénitos severos con riesgo de muerte. Si lenalidomida se utiliza durante el embarazo, puede provocar defectos congénitos o la muerte del feto en desarrollo. En mujeres en edad reproductiva, obtener pruebas de embarazo negativas antes de iniciar REVLIMID®. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos o abstenerse, en forma continua, de contacto sexual heterosexual durante el tratamiento con REVLIMID y cuatro semanas después [ver *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Guía sobre el Medicamento (17)*]. Para evitar la exposición fetal a lenalidomida, REVLIMID sólo está disponible bajo un programa de distribución restringida llamado “Programa de Minimización de Riesgos” (5.2).

Comuníquese para información sobre el Programa de Minimización de Riesgos a Laboratorio Raffo. Telefono:4509-7100. e-mail: fvigilancia@raffo.com.ar

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. El ochenta por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos con delección del 5q debieron recibir una reducción/retraso de la dosis durante el estudio principal. El 34% de los pacientes necesitaron una segunda reducción/retraso de la dosis. Se observó toxicidad hematológica grado 3 ó 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio. Los pacientes bajo terapia para los síndromes mielodisplásicos con delección del 5q deben tener monitoreos semanales de los recuentos sanguíneos durante las primeras 8 semanas de terapia y por lo menos una vez al mes de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de productos hematológicos de soporte y/o factores de crecimiento (ver *Posología y administración (2.2)*).

Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

REVLIMID demostró un incremento significativo en el riesgo de trombosis venosa profunda y

embolia pulmonar en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con REVLIMID y terapia con dexametasona. Se aconseja que los pacientes y los médicos estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes para buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como falta de aire, dolor de pecho, hinchazón de brazos o piernas. Se desconoce si la anticoagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria prescritas junto con REVLIMID pueden disminuir la posibilidad de eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe tomarse cuidadosamente después de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Mieloma múltiple

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido por lo menos una terapia previa.

1.2 Síndromes mielodisplásicos

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

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Mieloma múltiple

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día administrada con agua por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas. La dosis recomendada de dexametasona es 40 mg una vez por día los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días para los primeros cuatro ciclos de terapia y luego 40 mg una vez por día por vía oral los días 1-4 cada 28 días. El tratamiento se continúa o se modifica en base a resultados clínicos y de laboratorio.

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

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

5458



Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<30.000/mcL$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir un CBC semanal
Regresan a $\geq 30.000/mcL$	Reiniciar REVLIMID en 15 mg diarios
Para cada caída posterior $<30.000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<1000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID, agregar G-CSF, seguir un CBC semanal
Regresan a $\geq 1000/mcL$ y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios
Regresan a $\geq 1000/mcL$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 15 mg diarios
Para cada caída posterior debajo de $<1000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/mcL$	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

Para otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para deterioro renal en mieloma múltiple

Como REVLIMID se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis inicial de REVLIMID 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 $CL_{cr} < 60$ mL/min. No se han estudiado los pacientes no sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 11 mL/min. y los pacientes sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 7 mL/min. Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con mieloma múltiple (MM) son las siguientes:

Tabla 1: Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple (días 1-21 de cada

5 4 5 8



ciclo de 28 días)

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault CLcr)	Dosis
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-60 mL/min	10 mg 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 que se efectúa diálisis, la dosis debería administrarse luego de la diálisis

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

2.2. Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios con agua. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para 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:	
Si el basal es $\geq 100.000/mcL$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/mcL$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/mcL$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/mcL$ y regresa a	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios-

545



$\geq 50.000/\text{mcL}$	
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:	
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:	
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 de 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:	
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	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

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

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
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 de por medio

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en MDS:

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 $\text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$. No se han estudiado los pacientes no sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 11 mL/min . y los pacientes sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 7 mL/min . Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) son las siguientes:

Tabla 2. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en síndromes mielodisplásicos (días 1-28 de cada ciclo de 28 días)

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Enfermedad
Insuficiencia renal moderada	$\text{CLcr} 30-60 \text{ mL/min}$	5 mg Cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	$\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (no requiere diálisis)	5 mg Cada 48 horas
Enfermedad renal en etapa terminal	$\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (requiere diálisis)	5 mg 3 veces por semana luego de la diálisis

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

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

5458



REVLIMID está disponible en las siguientes concentraciones:

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

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

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

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

4. CONTRAINDICACIONES

4.1 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 y mujeres capaces de quedar embarazadas. (Ver *Recuadro de advertencias*). Las mujeres en edad reproductiva pueden ser tratadas con lenalidomida siempre que se tomen las precauciones adecuadas para evitar el embarazo. Las mujeres deben comprometerse ya sea a abstenerse de forma continua de tener relaciones sexuales heterosexuales o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, incluyendo por lo menos un método muy efectivo (es decir, DIU, anticoncepción hormonal, ligadura de trompas o vasectomía de la pareja) y un método efectivo adicional (por ej., condón de látex, diafragma o capuchón cervical), comenzando 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante el retraso de la terapia y durante 4 semanas luego de la suspensión de la terapia con REVLIMID. Si la anticoncepción hormonal o por medio de DIU está médicamente contraindicada, pueden usarse otros dos métodos efectivos o muy efectivos.

Las mujeres en edad reproductiva que son tratadas con REVLIMID deben realizarse pruebas de embarazo (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL). La prueba debe realizarse dentro de las 72 horas antes de la prescripción de la terapia con REVLIMID y luego en forma, mensual de ahí en adelante en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares. Se debe llevar a cabo una prueba de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su periodo o si hay alguna anomalía en el sangrado menstrual. Si se produce un embarazo, REVLIMID debe suspenderse de inmediato. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento.

4.2 Reacciones alérgicas

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a lenalidomida [ver *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Revlimid v11-12 (06-Jun-12)

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
CNI 22 539 728



5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en primates no humanos 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. Si REVLIMID se utiliza durante el embarazo, puede provocar defectos congénitos al feto o la muerte. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que eviten los embarazos mientras estén bajo tratamiento con REVLIMID. Deben usarse dos métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento, durante las interrupciones del tratamiento y por al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

5.2 Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción (Programa de Minimización de Riesgos)

Debido a esta posible toxicidad y para evitar la exposición fetal, REVLIMID sólo está disponible bajo un programa especial de distribución restringida denominado "Programa de Minimización de Riesgos". Los médicos prescriptores y los farmacéuticos registrados en el programa pueden recetar y administrar el producto a pacientes que están registrados y cumplen con todas las condiciones del Programa de Minimización de Riesgos.

Consulte la siguiente información para médicos prescriptores, pacientes femeninas y pacientes masculinos sobre este programa de distribución restringida.

Descripción del Programa de Minimización de Riesgos

Médicos prescriptores

REVLIMID puede ser prescrito sólo por médicos habilitados que estén registrados en el Programa de Minimización de Riesgos y comprendan el posible riesgo de teratogenicidad si se utiliza durante el embarazo.

Las mujeres en edad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos efectivos 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 la suspensión de la terapia con REVLIMID. Se indican anticonceptivos confiables incluso si ha habido antecedentes de infertilidad, salvo que la misma se deba a histerectomía o porque la paciente ha estado posmenopáusica de forma natural por al menos 24 meses consecutivos. Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en

métodos anticonceptivos, si es necesario. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía, a las que no se les ha realizado una ooforectomía bilateral o que no han estado posmenopáusicas de forma natural por al menos 2 años consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 2 años consecutivos anteriores) se consideran mujeres en edad reproductiva. Se deben utilizar dos métodos anticonceptivos en forma simultánea, a menos que el método elegido sea la abstinencia continua de contacto sexual.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener pruebas de embarazo negativas (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL). La prueba debe realizarse dentro de las 72 horas antes de prescribir REVLIMID. El médico no debe prescribir REVLIMID® a una mujer en edad reproductiva hasta que haya verificado las pruebas de embarazo negativas.

Pacientes masculinos: Se desconoce si lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres que reciben REVLIMID deben usar siempre un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

Una vez que ha comenzado el tratamiento y durante las interrupciones de las dosis, deben realizarse pruebas de embarazo para las mujeres en edad reproductiva; estas deben repetirse cada 4 semanas en las mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Debe llevarse a cabo una prueba de embarazo y brindarse asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual. Debe suspenderse el tratamiento con REVLIMID durante esta evaluación.

Los resultados de la prueba de embarazo deben ser verificados por el médico y (si aplica) por el farmacéutico antes de dispensar cualquier prescripción.

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

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

. La paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para una posterior evaluación y asesoramiento.

Pacientes femeninas

REVLIMID puede utilizarse en mujeres en edad reproductiva sólo cuando la paciente REÚNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES (es decir, no puede quedar embarazada mientras se encuentra bajo tratamiento con REVLIMID):

- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias, pruebas de embarazo, registro de pacientes, y encuesta para pacientes, tal como se describe en el Programa de Minimización de Riesgos.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los posibles riesgos de tomar REVLIMID durante el embarazo y de exponer el feto al fármaco.

- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de la necesidad de usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente (un método muy efectivo: ligadura de trompas, DIU, anticoncepción hormonal [píldoras, inyecciones, parches o implantes]) o la vasectomía de la pareja y un método adicional efectivo (condón de látex, diafragma o capuchón cervical), salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía o que no han estado posmenopáusicas por al menos 2 años consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 2 años consecutivos anteriores), o no se les ha realizado una ooforectomía bilateral, son consideradas mujeres en edad reproductiva.
- Reconoce, por escrito, su comprensión de estas advertencias y de la necesidad de utilizar dos métodos confiables anticonceptivos por 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la suspensión de la terapia.
- Ha tenido una prueba de embarazo negativa con una sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL, dentro de las 72 horas antes de prescribir la terapia.
- Si la paciente tiene entre 12 y 18 años, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

Pacientes masculinos

REVLIMID puede utilizarse en hombres sexualmente activos cuando el PACIENTE REÚNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES:

- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias apropiadas para hombres, registro de pacientes, y encuesta para pacientes, tal como se describe en el Programa de Minimización de Riesgos.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los posibles riesgos de tomar REVLIMID y exponer el feto al fármaco.
- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de que se desconoce si lenalidomida está presente en el semen. Se le ha indicado que siempre debe usar un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva, incluso si se ha sometido a una vasectomía exitosa. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía o que no han estado posmenopáusicas por al menos 2 años consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 2 años consecutivos anteriores), o no se les ha realizado una ooforectomía bilateral, son consideradas mujeres en edad reproductiva.
- Reconoce, por escrito, su comprensión de estas advertencias y de la necesidad de utilizar un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva, incluso si ha sido sometido a una vasectomía de manera exitosa.

- Si el paciente tiene entre 12 y 18 años, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

5.3 Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico deben efectuarse recuentos sanguíneos completos 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. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis [ver *Posología y administración* (2.1)].

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos 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 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224 [ver *Recuadro de advertencias y Posología y administración* (2.2)].

En los estudios agrupados sobre mieloma múltiple, las toxicidades hematológicas grado 3 y 4 fueron más frecuentes en pacientes tratados con la combinación de REVLIMID y dexametasona que en pacientes tratados con dexametasona sola [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

5.4 Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Se produjeron eventos tromboembólicos venosos (principalmente, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) en pacientes con mieloma múltiple tratados con terapia combinada con lenalidomida [ver *Recuadro de advertencias*] y en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con monoterapia con lenalidomida. Se observó un incremento notable en el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes con mieloma múltiple tratados con REVLIMID y terapia con dexametasona en un ensayo clínico [ver *Recuadro de advertencias*]. Se desconoce si la terapia profiláctica antiplaquetaria o anticoagulante prescritas junto con REVLIMID puede disminuir la posibilidad de que se produzcan eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe tomarse cuidadosamente después de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

5.5 Reacciones alérgicas

Revlimid v11-12 (06-Jun-12)

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Alejandra
APOBERADA

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

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 para 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.

5.6 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.

5.7 Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos dolorosa a la palpación, febrícula, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento de CLL o el linfoma con lenalidomida fuera de un ensayo clínico bien controlado.

5.8 Segundas neoplasias primarias

Los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en estudios que incluyeron melfalan y trasplante de células madre tuvieron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias, particularmente leucemia mielógena aguda (AML, *Acute Myelogenous Leukemia*) y linfoma de Hodgkin en comparación con pacientes en el grupo control que recibieron terapia similar pero no recibieron lenalidomida. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con lenalidomida.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones:

- o Neutropenia y trombocitopenia [ver *Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones (5.3)*];
- o Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [ver *Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones (5.4)*];
- o Reacciones alérgicas [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*];
- o Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*];

57458



- o Reacciones de llamarada en el tumor [ver *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- o Segundas neoplasias primarias (5.8)

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.

6.1. Experiencia de ensayos clínicos en mieloma múltiple

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

Las tablas 3, 4 y 5 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en ≥5% de los pacientes y con una diferencia ≥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 (7,9)	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)

Revlimid v11-12 (06-Jun-12) MONTE VERDE S.A.
 Mo. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Sofia M. Abusap
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica

5458



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 conjuntivo		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipopaestesia	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)

545



Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda ^g	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

Tabla 4: Reacciones adversas 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 ^h (n = 353) n (%)	Placebo/Dex ^h (n = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia ^g	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia ^g	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia ^g	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril ^g	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 ^g	29 (8,2)	12 (3,4)
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía ^g	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección del tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y 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 ^g	14 (4,0)	3 (0,9)
Distrés respiratorio ^g	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 cardíacos		
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 5: Eventos adversos serios en $\geq 1\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema de clasificación por órganos/Término preferencial	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 y 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 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo		

Dolor de hueso	4 (1,1)	0 (0,0)
----------------	---------	---------

Para todas las tablas incluidas más arriba:

n = cantidad de pacientes

* Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento con $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo REVLIMID/dexametasona y por lo menos 2% de diferencia en el porcentaje entre los dos brazos – (población de seguridad)

- Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento grado 3 y 4 con $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo REVLIMID/dexametasona y por lo menos 1% de diferencia en el porcentaje entre los dos brazos (población de seguridad)

& - Todos los eventos adversos serios emergentes del tratamiento con $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo REVLIMID/dexametasona y por lo menos 1% de diferencia en el porcentaje entre los dos brazos (población de seguridad)

@ reacción adversa con muerte como resultado

% reacciones adversas que pusieron en peligro la vida (si el resultado fue muerte, se incluyó con casos de muerte)

a Todos los términos preferentes bajo el MedRA SMQ de neuropatía de una naturaleza sensorial periférica se considerarán enumerados

b Todos los términos preferentes clasificados bajo infecciones, excepto infecciones raras de interés para la Salud Pública se considerarán enumerados

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

Dex = dexametasona

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 eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

Tromboembolismo venoso

Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o grados 3/4 (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. Las interrupciones debido a reacciones adversas relacionadas con la embolia pulmonar se informaron en proporciones comparables entre los grupos.

La embolia pulmonar se informó como una reacción adversa incluso grados 3/4 (3,7%) en una

5/4/5



proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% en el grupo placebo/dexametasona. Las interrupciones debido a reacciones adversas vinculadas con la embolia pulmonar se informaron en proporciones comparables entre los grupos.

Otros eventos adversos

En estos estudios clínicos de REVLIMID en pacientes con mieloma múltiple, 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.

6.2 Experiencia de ensayos clínicos en síndromes mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de REVLIMID en el estudio clínico de MDS 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 6 resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de MDS relacionado con del 5q. La tabla 7 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 6: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® en el estudio clínico de MDS 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)
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		

5458



Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(19,6)
Dolor de cabeza	29	(19,6)
Hipoestesia	10	(6,8)
Disgeusia	9	(6,1)
Neuropatía periférica	8	(5,4)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	22	(14,9)
Neumonía	17	(11,5)
Infección del tracto urinario	16	(10,8)
Sinusitis	12	(8,1)
Celulitis	8	(5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	16	(10,8)
Anorexia	15	(10,1)
Hipomagnesemia	9	(6,1)
Investigaciones		
Aumento de alanina aminotransferasa	12	(8,1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10,1)
Depresión	8	(5,4)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6,8)
Trastornos vasculares		

5458



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 7: Eventos adversos grados 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)
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)

5458



Epistaxis	2	(1,4)
Hipoxia	2	(1,4)
Efusión pleural	2	(1,4)
Neumonitis	2	(1,4)
Hipertensión pulmonar NOS	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 MDS, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descritos en las tablas 6 ó 7:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: anemia hemolítica tipo cálida, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow.

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

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

Trastornos 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, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática con resultados anormales, aumento de troponina I.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipematremia, 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 neutrofílica febril aguda.

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

6.3 Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID: reacciones alérgicas (angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de lisis tumoral y reacción de llamarada en el tumor [ver *Advertencias y precauciones (5.5 a 5.7)*]. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los resultados de estudios de metabolismo *in vitro* en humanos y estudios no clínicos muestran que REVLIMID no es metabolizado por la vía del citocromo P450, ni la inhibe o induce, indicando que no

es probable que lenalidomida cause o esté sujeta a interacciones medicamentosas metabólicas basadas en P450 en el hombre.

7.1 Digoxina

Al co-administrar digoxina con lenalidomida, la AUC de digoxina no fue significativamente diferente; sin embargo, la C_{max} de digoxina se incrementó en un 14%. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de lenalidomida.

7.2 Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dosis única de R- y S-warfarina. La co-administración de dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT) y rango internacional normalizado (INR) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de lenalidomida.

7.3 Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona (ver sección 5.4).

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo: Categoría X: [Ver Recuadro de advertencias y contraindicaciones (4.1)]

REVLIMID puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No obstante, en un estudio en animales, 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 Autoridad Sanitaria y al Laboratorio Raffo al telefono: 4509-7100 y al email: fvigilancia@raffo.com.ar.

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 en dosis de aproximadamente 0,17 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 25 mg basadas en el área de superficie corporal. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embriofetalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En otro estudio en el que las ratas embarazadas recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia, se produjo retraso en la madurez sexual en 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.

Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante 28 días antes de la terapia, durante la terapia con lenalidomida y las interrupciones de dosis y durante 28 días tras la suspensión de la terapia con lenalidomida o abstenerse continuamente de tener contacto sexual heterosexual. Debido a un incremento en el riesgo de trombosis venosa en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, y en menor medida en pacientes con MDS que reciben monoterapia con lenalidomida, y debido a un incremento en el riesgo de contraer trombosis venosa profunda en pacientes que toman en combinación píldoras anticonceptivas por vía oral, los médicos deberían discutir los riesgos/beneficios de los métodos anticonceptivos con sus pacientes.

8.3 Uso en mujeres 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.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

REVLIMID ha sido usado en estudios clínicos de MDS relacionados con delección del 5q en pacientes de hasta 86 años.

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.

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

De los 148 pacientes con MDS 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.

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.

8.6 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 o severa ($CL_{Cr} < 60$ mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis. [ver *Posología y administración* (2.1, 2.2)].

8.7 Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática.

10. SOBREDOSIS

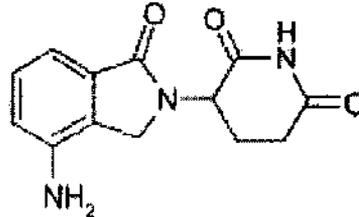
No se informaron casos de sobredosis durante los estudios clínicos.

11. 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



3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl) piperidina-2,6-diona

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 la cápsula de 5 mg y 25 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 10 mg contiene gelatina, Indigo Carmín, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 15 mg contiene gelatina, Indigo Carmín, dióxido de titanio y tinta negra.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de lenalidomida queda por ser completamente descrito. Lenalidomida posee propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Ensayos demostraron que lenalidomida inhibe el crecimiento de células derivadas de pacientes con mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos con delección del 5q *in vitro*. Lenalidomida provoca una demora en el crecimiento tumoral en algunos modelos no clínicos in vivo de tumor hematopoyético. Lenalidomida inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias de células, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) de células mononucleares de sangre periférica. Lenalidomida también inhibió la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), pero no de COX-1 *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Lenalidomida, en voluntarios sanos, se absorbe rápidamente luego de la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,625 y 1,5 horas post-dosis. La co-administración con alimentos no altera la absorción medida como AUC pero reduce la concentración plasmática máxima

574



(C_{max}) en un 36%. La distribución farmacocinética de lenalidomida es lineal. C_{max} y AUC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco.

No se realizó muestreo farmacocinético en pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS). En pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones plasmáticas máximas tuvieron lugar entre 0,5 y 4,0 horas post-dosis tanto en el Día 1 como el Día 28. Los valores de AUC y C_{max} aumentan proporcionalmente a la dosis luego de dosis únicas y múltiples. La exposición (AUC) en pacientes con mieloma múltiple es 57% mayor que en voluntarios hombres sanos.

Distribución

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 30%.

Metabolismo y excreción

No se ha estudiado el perfil metabólico de lenalidomida en humanos. En voluntarios sanos, aproximadamente dos tercios de lenalidomida se eliminan sin metabolizar a través de la excreción urinaria. El proceso excede la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, es parcial o completamente activa. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en pacientes con deterioro renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, a 5 pacientes con deterioro leve de la función renal (aclaramiento de creatinina 57-74 mL/min), a 6 pacientes con deterioro moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina 33-46 mL/min), a 6 pacientes con deterioro severo de la función renal (aclaramiento de creatinina 17-29 mL/min) y a 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diálisis se les administró una única dosis oral de REVLIMID de 25 mg. Como comparador/grupo control, a 7 sujetos sanos de edad similar con función renal normal (aclaramiento de creatinina 83-145 mL/min) se les administró una única dosis oral de REVLIMID de 25 mg. Cuando el aclaramiento de creatinina disminuyó de deterioro leve a severo, la vida media aumentó y el aclaramiento de la droga disminuyó linealmente. En comparación con sujetos sanos, la vida media aumentó tres veces en pacientes con deterioro renal moderado y severo y el aclaramiento de la droga disminuyó del 66% al 75%, respectivamente. 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 de la droga en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 40% de la dosis administrada fue eliminada del cuerpo durante una sola sesión de diálisis.

En pacientes con mieloma múltiple, los pacientes con deterioro renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que los pacientes con función renal normal.

Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de REVLIMID (lenalidomida) en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa ($CL_{Cr} < 60$ mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis [ver *Posología y administración* (2.2, 2.2)].

Pacientes con enfermedad hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de lenalidomida en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad: No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de lenalidomida.

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



Género: No se han estudiado los efectos del género sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad: No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

Mutagénesis: Lenalidomida no indujo la mutación en la prueba de Ames, 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.

Fertilidad: 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.

13.3 Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Lenalidomida tuvo un efecto embriocidal en conejos a una dosis de 50 mg/kg (aproximadamente 120 veces la dosis humana de 10 mg sobre la base del área de superficie corporal).

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario llevado a cabo en monas, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los producidos por talidomida, en las crías cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida por vía oral durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 0,17 veces la dosis máxima recomendada de 25 mg basadas en el área de superficie corporal.

Un estudio del desarrollo pre- y posnatal efectuado en ratas reveló pocos efectos adversos sobre las crías de ratas hembra tratadas con lenalidomida a dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg basada en el área de superficie corporal). Los machos mostraron una maduración sexual levemente retardada y las hembras evidenciaron un menor incremento del peso corporal durante la gestación con respecto a los machos.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Mieloma múltiple

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 pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dL, SGOT/AST o SGT/ALT en sangre $\leq 3,0$ x límite superior de lo normal (ULN) y bilirrubina directa sérica $\leq 2,0$ mg/dL.

573



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 permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad [ver *Posología y administración (2.1)*].

La tabla 8 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 8: 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
Mín - 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 (89%)	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				
Estadío 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). TTP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de enfermedad progresiva.

Los análisis provisorios pre-planificados de ambos estudios mostraron que la combinación de REVLIMID/dexametasona fue significativamente superior a dexametasona sola para TTP. Los estudios fueron abiertos para permitir a los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibir 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 9: Resultados del TTP en los estudios 1 y 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)
Mediana de TTP 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 riesgo ² [IC 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,324 [0,240; 0,438]	



Valor p test de log-rank ³	< 0,001		< 0,001	
Respuesta				
Respuesta completa (RC) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Respuestas parciales (RR/RP) 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	
Odds ratio [IC 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		4,72 [2,98; 7,49]	

³NE, no estimable debido a un seguimiento corto.

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

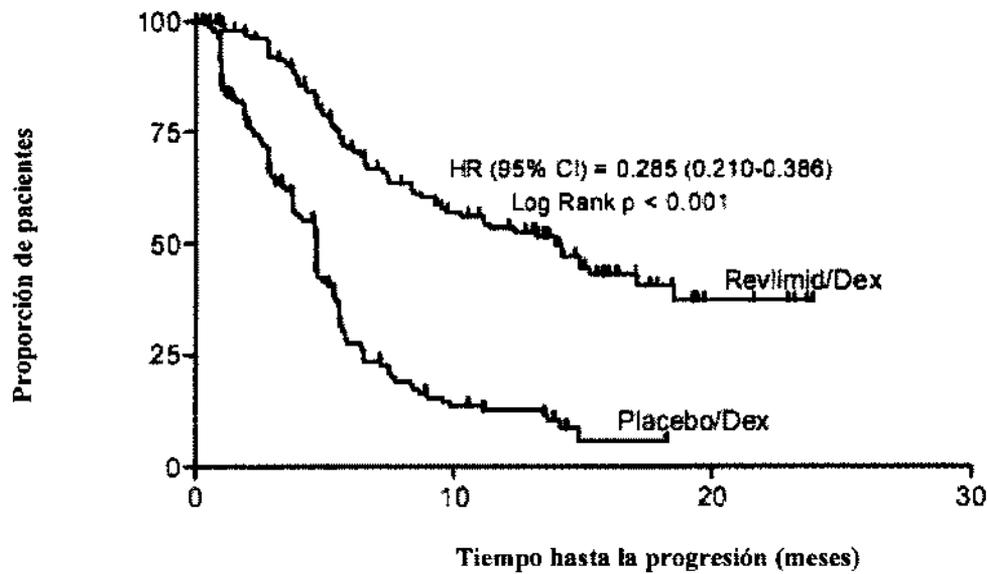
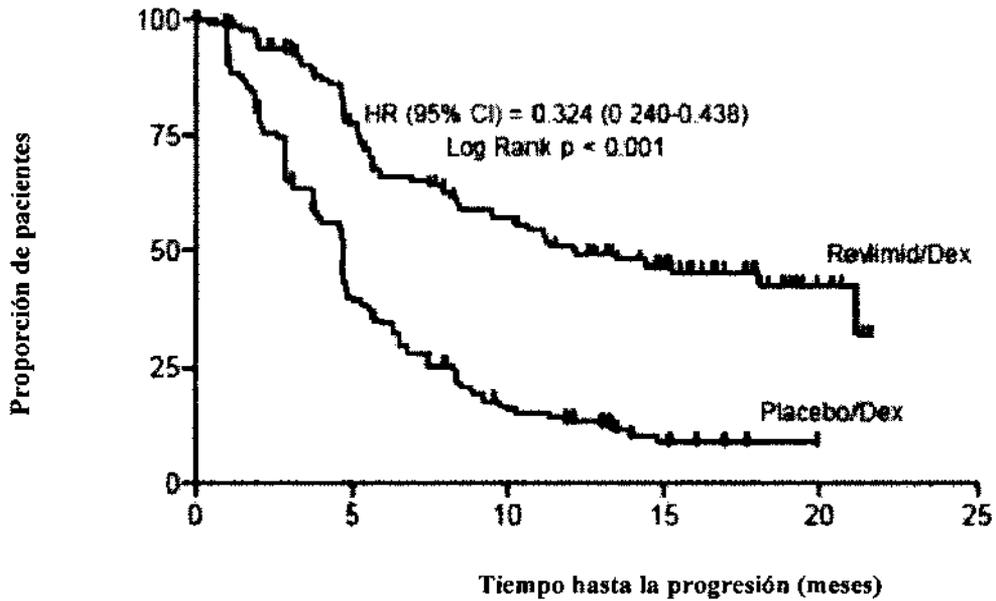


Figura 2: Valor estimado según Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión – Estudio 2

MONTE VERDE S.A.
C/a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

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



14.2 Síndromes mielodisplásicos con anomalía citogenética por delección del 5q

Se evaluó la eficacia y seguridad de REVLIMID en pacientes con anemia dependiente de transfusión en MDS de riesgo Bajo o Intermedio-1 con una anomalía citogenética de 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 rama única, en múltiples centros. El estudio principal no fue diseñado ni tenía la potencia estadística para comparar de forma prospectiva la eficacia de los dos regímenes de dosis. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 5 mg diarios y 5 mg día de 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 $\leq 3,0$ 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 11.

Tabla 11: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad

Global (N=148)	
Edad (años)	

Mediana	71,0	
Mín, 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 MDS (años)		
Mediana	2,5	
Mín, Máx	0,1	20,7
Anomalía citogenética Del 5 (q31-33)	n	(%)
Sí	148	(100,0)
Otras anomalías citogenéticas	37	(25,2)
Puntaje IPSS [a]	n	(%)
Bajo (0)	55	(37,2)
Intermedio-1 (0,5-1,0)	65	(43,9)
Intermedio-2 (1,5-2,0)	6	(4,1)
Alto ($\geq 2,5$)	2	(1,4)
Faltante	20	(13,5)
Clasificación FAB [b] de revisión central	n	(%)
RA	77	(52,0)
RARS	16	(10,8)
RAEB	30	(20,3)
CMML	3	(2,0)

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

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

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 MDS. 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).

15. REFERENCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs: *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M., White JM, Kelleher LO (eds). Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd ed.) 2005. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16. CÓMO SE SUMINISTRA/MANEJO Y ALMACENAMIENTO

Se debe tener cuidado con el manejo de REVLIMID. Las cápsulas de REVLIMID no deben abrirse ni triturarse. 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.

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

Cápsulas opacas azul/verde y amarillo pálido que tienen impreso en tinta negra "REV" en una mitad y "10 mg" en la otra mitad:

Revlimid v11-12 (06-Jun-12)

MONTAVERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
PODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
14143

545



Caja de 21 capsulas de 10 mg

Caja de 28 capsulas de 10 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

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

Almacenar a 25°C (77°F); variaciones permitidas a 15-30°C (59-86°F). [Ver Temperatura ambiente controlada USP].

Dispensar no más de un suministro para 28 días.

17. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Ver *Guía sobre el Medicamento (17.4)*.

15.1 Importancia de evitar el embarazo

Mujeres en edad reproductiva

Los pacientes deben ser asesorados sobre el posible riesgo de teratogenicidad de lenalidomida debido a su estructura similar a talidomida y datos de un estudio sobre el desarrollo embriofetal que muestra que el tratamiento con lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

El tratamiento con REVLIMID sólo debe iniciarse en mujeres en edad reproductiva después de una prueba de embarazo negativa. Las mujeres en edad reproductiva deben ser informadas acerca de la importancia de pruebas de embarazo mensuales y la necesidad de utilizar dos métodos anticonceptivos diferentes, incluso por lo menos un método muy efectivo en forma simultánea con la terapia con REVLIMID, durante la interrupción de la terapia y durante 4 semanas después que finalizó completamente de tomar REVLIMID. Otros métodos anticonceptivos muy efectivos, además de la ligadura de trompas, incluyen DIU, anticoncepción hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches o implantes) y vasectomía de la pareja. Métodos anticonceptivos adicionales comprenden condón de látex, diafragma y capuchón cervical.

La paciente debe recibir instrucciones de dejar de tomar REVLIMID de inmediato y contactar a su

médico si queda embarazada mientras toma este medicamento, si no tiene su período menstrual o experimenta sangrado menstrual inusual, si deja de tomar anticonceptivos o si piensa POR CUALQUIER MOTIVO que puede quedar embarazada. La paciente entiende que si su médico no está disponible, puede llamar al Laboratorio Raffo al 4509-7100 a fin de obtener información sobre anticonceptivos de emergencia [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

El tratamiento con REVLIMID sólo debe iniciarse en una mujer en edad reproductiva si confirma que no está embarazada o en una mujer que no esté en edad reproductiva porque la paciente ha estado posmenopáusica de forma natural por al menos 2 años (ha atravesado el “cambio de vida”) o ha sido sometida a una histerectomía u ooforectomía bilateral. La paciente o el tutor certifica que una niña prepúber no está embarazada ni está en edad reproductiva puesto que no ha tenido aún el período menstrual y/o no tendrá contacto sexual heterosexual durante por lo menos 4 semanas antes de la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante la interrupción de la terapia y durante por lo menos 4 semanas después de dejar la terapia con REVLIMID.

El tratamiento con REVLIMID sólo debe iniciarse en hombres que accedan a abstenerse completamente de tener contacto sexual con mujeres que están o pueden quedar embarazadas o a usar condón de látex cada vez que tengan contacto sexual con mujeres que están o pueden quedar embarazadas. El paciente debe informar a su médico si tiene contacto sexual sin protección con una mujer que puede quedar embarazada. Entiende que si su médico no está disponible, puede llamar al teléfono del Laboratorio Raffo :4509-7100 a fin de obtener información sobre anticonceptivos de emergencia.

15.2 Toxicidad hematológica

REVLIMID está asociado con neutropenia y trombocitopenia significativas [ver *Recuadro de advertencias y precauciones (5.2)*].

15.3 Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

REVLIMID/dexametasona demostró un aumento en el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes con mieloma múltiple [ver *Recuadro de advertencias y precauciones (5.3)*].

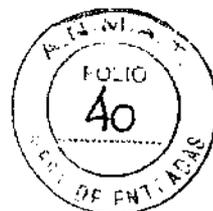
REVLIMID® es marca registrada de Celgene Corporation.

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

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

15.4 Guía sobre el medicamento

5 / 4 5 8



GUÍA SOBRE EL MEDICAMENTO

REVLIMID®

(lenalidomida)

Cápsulas

Lea la Guía sobre el Medicamento que viene con REVLIMID® antes de comenzar a tomarlo y cada vez que obtiene una nueva prescripción. Puede haber nueva información. Esta Guía sobre el Medicamento no sustituye el hablar con su profesional de la salud acerca de su patología médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID®?

- Antes de comenzar a tomar REVLIMID®, debe leer y estar de acuerdo con todas las instrucciones del programa RevAssist®.
- 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 4 semanas antes de comenzar con REVLIMID;
- mientras toman REVLIMID;
- durante interrupciones en el tratamiento con REVLIMID;
- por 4 semanas después de dejar 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 si corresponde, a fin de obtener información médica. Los profesionales de la salud y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo.

Se desconoce si REVLIMID pasa al semen, por lo tanto:

Revlimid v11-12 (06-Jun-12)

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

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 530 720



- Los pacientes masculinos, incluyendo aquellos que se han realizado una vasectomía, deben usar un condón de látex durante todo contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada mientras está tomando REVLIMID, durante cualquier interrupción del tratamiento con REVLIMID y por 4 semanas después de dejar REVLIMID. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)
- No tenga contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada. Si tiene contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada, informe a su profesional de la salud.
- No done espermia mientras toma REVLIMID, durante cualquier interrupción de su tratamiento ni durante 4 semanas después de dejar de tomarlo. Si una mujer queda embarazada con su espermia, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y puede nacer con defectos congénitos.

Si su pareja queda embarazada, debería llamar 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. Si está siendo tratado por síndromes mielodisplásicos con delección del 5q (MDS), su recuento sanguíneo debe ser controlado semanalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento con REVLIMID, y por lo menos en forma mensual de ahí en adelante. Si está siendo tratado por mieloma múltiple, su recuento sanguíneo debe ser controlado cada 2 semanas por las primeras 12 semanas y luego en forma mensual de ahí en adelante.

Mayor posibilidad de coágulos de sangre en venas y en los pulmones. Llame al profesional de la salud o consiga asistencia médica de emergencia de inmediato si manifiesta alguno de los siguientes signos o síntomas:

- falta de aire;
- dolor en el tórax;
- hinchazón en brazos o piernas.

¿Qué es REVLIMID® y para qué se usa?

REVLIMID® es un medicamento que se toma por vía oral para tratar a determinados pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (MDS). Los pacientes con MDS tienen una médula ósea que no produce suficientes células sanguíneas maduras. Esto provoca una falta de células sanguíneas sanas que puedan funcionar adecuadamente en el cuerpo. Existen diferentes tipos de MDS. REVLIMID es para el tipo de MDS con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5. Este tipo de MDS es conocido como MDS con delección del 5q. Los pacientes con este tipo de MDS pueden tener recuentos bajos de glóbulos rojos que requieren tratamiento con transfusiones de sangre.

REVLIMID también se usa con dexametasona para tratar pacientes con mieloma múltiple que ya han recibido otro tratamiento. El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas. Las células

5458



plasmáticas se encuentran en la médula ósea. Las células plasmáticas producen una proteína llamada anticuerpos. Algunos anticuerpos pueden atacar y matar gérmenes que causan enfermedades. Los pacientes con este tipo de cáncer pueden tener recuentos bajos de células sanguíneas y problemas inmunológicos dándoles mayores probabilidades de adquirir infecciones, tales como neumonía. También pueden tener dolor en los huesos y rupturas (fracturas).

¿Quiénes no deben tomar REVLIMID?

- No tome REVLIMID si está embarazada, planea quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento con REVLIMID. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”
- No tome REVLIMID si es alérgico a algo que éste contiene. Consulte la lista completa de los ingredientes de REVLIMID al final de esta Guía sobre el Medicamento

¿Qué debo contarle al profesional de la salud antes de tomar REVLIMID?

Infórmele a su profesional de la salud acerca de todas sus patologías médicas, incluyendo si usted:

- **está embarazada o amamantando.** REVLIMID no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o amamantando. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”. Se desconoce si REVLIMID se transmite a la leche materna y daña al bebé.

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

¿Cómo debo tomar REVLIMID?

- Tome REVLIMID exactamente como se le prescribe y siga las instrucciones del programa RevAssist.
- Antes de prescribir REVLIMID, el profesional de la salud:
 - le explicará el Programa de Minimización de Riesgos;
 - 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 rompa, mastique o abra las cápsulas.**
- No abra las cápsulas de REVLIMID ni las manipule más de lo necesario. Si toca una cápsula rota o el fármaco de la cápsula, lave la zona del cuerpo que estuvo en contacto con la cápsula con agua y jabón.

- Si se olvida de tomar una dosis de REVLIMID y pasaron menos de 12 horas de su horario habitual, tómla tan pronto como lo recuerde ese día. Si pasaron más de 12 horas, saltee esa dosis. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Si toma demasiado REVLIMID o una sobredosis, llame a su profesional de la salud o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas:

- tendrán pruebas regulares de embarazo durante 4 semanas, luego cada 4 semanas si su ciclo menstrual es regular o cada quince días si su ciclo es irregular.
Si no tiene su período o tiene sangrado inusual, deberá realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento.
- deben acordar usar 2 métodos anticonceptivos diferentes al mismo tiempo durante 4 semanas antes, mientras está tomando el medicamento, durante cualquier interrupción del tratamiento y por 4 semanas después de dejar REVLIMID.
- Los pacientes masculinos que toman REVLIMID, incluso aquellos que se han realizado una vasectomía, deben acordar usar un condón de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)

¿Qué debo evitar mientras tomo REVLIMID?

- **Mujeres: No quede embarazada y no amamante mientras está tomando REVLIMID.**
- **Hombres: No done esperma.** Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”, “¿Quiénes no deben tomar “REVLIMID”?” y “¿Qué debo evitar mientras tomo REVLIMID?”.
- **No comparta REVLIMID con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **No done sangre** mientras esté tomando REVLIMID, ni durante cualquier interrupción del tratamiento ni durante 4 semanas después de dejar REVLIMID. Si una embarazada recibe la sangre que donó, el bebé puede estar expuesto a REVLIMID y puede nacer con defectos congénitos.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de REVLIMID?

- **REVLIMID puede causar efectos colaterales graves.**
- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID?”
- **Reacciones cutáneas graves.** Pueden producirse reacciones cutáneas graves que pueden causar la muerte. Llame a su profesional de la salud de inmediato si tiene una reacción cutánea mientras toma REVLIMID.
- **Síndrome de lisis tumoral.** Pueden producirse complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son causadas por los productos de descomposición de células cancerosas que están desapareciendo y pueden incluir:

cambios en la química sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo y ácido úrico y niveles bajos de calcio que llevan a cambios en la función hepática, la frecuencia cardíaca, convulsiones y a veces la muerte.

Los efectos colaterales frecuentes de REVLIMID son:

- diarrea;
- prurito;
- erupción cutánea;
- fatiga.

Éstos no son todos los posibles efectos colaterales de REVLIMID. Informe a su profesional de la salud sobre cualquier efecto colateral que lo molesta o no desaparece.

Llame a su profesional de la salud a fin de recibir asesoramiento médico respecto de los efectos colaterales. Informar los efectos colaterales a DIGEMID y Tecnofarma S.A. Telefax: 700-3000; e-mail: fvigilancia@tecnofarma.com.pe

¿Cómo debo almacenar REVLIMID?

Almacene REVLIMID a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C (59° a 86°F).

Conserve REVLIMID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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 y causar defectos congénitos.

La Guía sobre el Medicamento 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 4509-7100

¿Cuáles son los ingredientes de REVLIMID®?

Ingrediente activo: lenalidomida.

Ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Las carcacas de las cápsulas de 5 mg y 25 mg contienen gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. La carcaca de la cápsula de 10 mg contiene gelatina, Indigo Carmín, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio y tinta negra. La carcaca de la cápsula de 15 mg contiene gelatina, Indigo Carmín, dióxido de titanio y tinta negra.

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

5458



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54360.

Laboratorio Monte Verde S.A. Representante en Argentina de Celgene Europe Limited.

Dirección: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Alberastain, Pocito, San Juan.

Directora Técnica: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Elaborado en: Penn Pharmaceutical Limited, 23-24 Tafarnaubach Industrial State, Tredegar, Gwen, NP2 3AA, Reino Unido.

Celgene International SARL, Route de Prreux 1, 2017, Boudry, Suiza.

Acondicionamiento secundario: Adium Pharma S.A.; Ruta 8, km 17500; Zona América, local 320-323-325A-325B-326, Montevideo, República Oriental del Uruguay

REVLIMID®, es marca registrada de Celgene Corporation.

MONTE VERDE S.A.
Dra. del Carmen Mastandrea
APROBADA


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