



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2327

BUENOS AIRES, 04 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024379-10-2 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: CAPSULAS, 5mg - 10mg - 15mg - 25mg; aprobada por Certificado N° 54.360.

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

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

RA

CV
3



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2327

Que a fojas 251 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, aprobada por Certificado N° 54.360 y Disposición N° 0770/08, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 73 a 131, 132 a 190 y 191 a 249.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0770/08 los prospectos autorizados por las fojas 73 a 131, 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

RAA
CWA



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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


DISPOSICIÓN N° 2327

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.360 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-024379-10-2

DISPOSICION N° 2327


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

R/A

W

js



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2327**..... 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: CAPSULAS, 5mg – 10mg – 15mg – 25mg .-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0770/08.-	Prospectos de fs. 73 a 131, 132 a 190 y 191 a 249, corresponde desglosar de fs. 73 a 131.-

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

RA
UN
5



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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..... 04 ABR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-024379-10-2

DISPOSICIÓN N° 2327

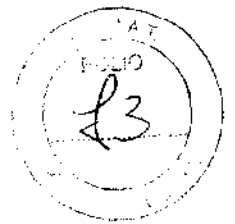
RA

js

msm

DR. OTTO A. ÓRSINGHER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.

2327



PROYECTO DE PROSPECTO

REVLIMID®
(LENALIDOMIDA)

Cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg

Importado de Reino Unido o Suiza

Venta bajo receta Archivada

ADVERTENCIAS:

- 1. POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.**
- 2. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA)**
- 3. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR.**

POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

ADVERTENCIA: POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

LENALIDOMIDA ES UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA. TALIDOMIDA ES UN CONOCIDO TERATÓGENO HUMANO QUE PROVOCA GRAVES DAÑOS CONGÉNITOS CON RIESGO DE MUERTE. SI SE TOMA LENALIDOMIDA DURANTE EL EMBARAZO, PUEDE PROVOCAR DEFECTOS CONGÉNITOS O LA MUERTE DEL FETO. SE DEBE ACONSEJAR A LAS MUJERES QUE EVITEN LOS EMBARAZOS MIENTRAS ESTÉN BAJO TRATAMIENTO CON REVLIMID® (lenalidomida).

Requisitos especiales para la prescripción

DEBIDO A ESTA POTENCIAL TOXICIDAD Y PARA EVITAR EXPONER EL FETO A REVLIMID® (lenalidomida), REVLIMID® (lenalidomida) SÓLO ESTÁ DISPONIBLE BAJO UN PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN ESPECIAL RESTRINGIDO. ESTE PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO DETERMINA QUE SÓLO LOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS REGISTRADOS DENTRO DEL PROGRAMA PUEDEN PRESCRIBIR Y DISPENSAR EL PRODUCTO. ADEMÁS, REVLIMID® (lenalidomida) SÓLO DEBE SER DISPENSADO A PACIENTES QUE ESTÉN REGISTRADOS Y QUE SATISFAGAN TODAS LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.

RA
U
7

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

VER LA INFORMACIÓN A CONTINUACIÓN PARA MÉDICOS, PACIENTES FEMENINAS Y PACIENTES MASCULINOS, ACERCA DEL PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN RESTRINGIDO.

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO:

Prescriptores

REVLIMID® (lenalidomida) puede ser prescrito sólo por médicos habilitados que estén registrados en el Programa de Minimización de Riesgo y comprendan el riesgo potencial de teratogenicidad si se utiliza lenalidomida durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia de REVLIMID® (lenalidomida), durante la terapia de REVLIMID® (lenalidomida), durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de REVLIMID® (lenalidomida). 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. Se deben utilizar dos formas anticonceptivas confiables en forma simultánea, salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual. Las mujeres en edad fértil 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 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores) se consideran mujeres en edad fértil.

Antes de prescribir REVLIMID® (lenalidomida), las mujeres en edad fértil deben tener 2 pruebas de embarazo negativas (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL). La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 – 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir REVLIMID® (lenalidomida). El médico no debe prescribir REVLIMID® (lenalidomida) a una mujer en edad fértil 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® (lenalidomida) deben usar siempre un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil 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 fértil de forma semanal durante las primeras 4 semanas de uso; luego, las pruebas de embarazo 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 asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual. Debe discontinuarse el tratamiento de REVLIMID® (lenalidomida) durante esta evaluación.

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

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento de REVLIMID® (lenalidomida), debe discontinuarse de inmediato el tratamiento.

Toda sospecha de exposición del feto a REVLIMID® (lenalidomida) debe ser informada a la Autoridad Sanitaria y al laboratorio farmacéutico. El paciente debe ser derivado a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una posterior evaluación y asesoramiento.


Pacientes femeninas

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

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- 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 Riesgo.

MA
CA

3


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar lenalidomida 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 formas anticonceptivas confiables simultáneamente, 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 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores), o no se les ha realizado una ooforectomía bilateral, son consideradas mujeres en edad fértil.
- 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 de lenalidomida, durante la terapia de lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de lenalidomida.
- Ha tenido dos pruebas de embarazo negativas con una sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL, dentro de 10 – 14 días y 24 horas antes de comenzar la terapia.
- Si la paciente tiene entre 12 y 18 años de edad, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y haber acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

Pacientes masculinos

REVLIMID® (lenalidomida) debe utilizarse en hombres sexualmente activos cuando el PACIENTE REÚNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES:

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- 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 Riesgo.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar lenalidomida y exponer el feto al fármaco.

ROA
CV

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

MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



- 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 fértil, incluso si se ha sometido a una vasectomía exitosa.
- 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. Se considera mujeres en edad fértil a las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía, no se les ha realizado una ooforectomía bilateral o que no han estado posmenopáusicas por al menos 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores).
- Si el paciente tiene entre 12 y 18 años de edad, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y haber acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA):

Este fármaco está significativamente asociado a la neutropenia y trombocitopenia. Ochenta por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos con delección 5q necesitaron un retraso/reducción de la dosis durante el estudio principal. Treinta y cuatro por ciento de los pacientes necesitaron un segundo retraso/reducción de la dosis. Se observó toxicidad hematológica de grado 3 ó 4 en 80% de los pacientes reclutados en el estudio. Los pacientes bajo terapia para los síndromes mielodisplásicos con delección 5q deben tener un monitoreo de hemograma completo semanalmente durante las primeras 8 semanas de terapia y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de productos hematológicos de soporte y/o factores de crecimiento. (VER DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

RA
LZ

5

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

Gabriela Mijal Aizensztad
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



Este fármaco ha demostrado un riesgo significativamente mayor de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con terapia de combinación de REVLIMID® (lenalidomida). Se aconseja a los pacientes y a los médicos prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se les debe dar instrucciones a los pacientes de buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como respiración entrecortada, dolor en el tórax, o hinchazón en el brazo o en la pierna. Se desconoce si la anti-coagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria prescriptas en conjunto con REVLIMID® (lenalidomida) pueden disminuir el potencial para eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe realizarse cuidadosamente luego de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de un paciente particular.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Principio activo	Cantidades por unidad de dosis			
	5 mg	10 mg	15 mg	25 mg
Lenalidomida	5 mg	10 mg	15 mg	25 mg
Excipientes				
Lactosa Anhidra	147 mg	294 mg	289 mg	200 mg
Celulosa Microcristalina	40 mg	80 mg	80 mg	159 mg
Croscaramelosa Sódica	6 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Estearato de Magnesio	2 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Composición de la Cápsula				
Gelatina	57,5 mg	91,9 mg	91,3 mg	93,2 mg
Dióxido de Titanio (E171)	3,5 mg	3,7 mg	4,7 mg	2,8 mg
Indigo Cármin (E 132)	-----	0,018 mg	0,016 mg	-----
Oxido de Hierro Amarillo (E172)	-----	0,33 mg	-----	-----

ACCIÓN TERAPEÚTICA: INMUNOMODULADOR

CÓDIGO ATC: L04AX04

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

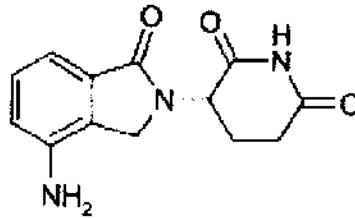
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



DESCRIPCIÓN

REVLIMID® (lenalidomida), 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® (lenalidomida) 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.

RA
CV

h

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de lenalidomida queda por ser completamente descripto. Lenalidomida posee propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Lenalidomida inhibió la secreción de citocinas pro-inflamatorias y aumentó la secreción de citocinas antiinflamatorias de células mononucleares de sangre periférica. Lenalidomida inhibió la proliferación celular con efectividad variada (IC50) en algunas pero no en todas las líneas celulares. De las líneas celulares analizadas, lenalidomida fue efectiva para inhibir el crecimiento de células Namalwa (una línea celular de linfoma de célula B humana con delección de un cromosoma 5) pero fue mucho menos efectiva para inhibir el crecimiento de células KG-1 (línea celular mieloblástica humana, también con delección de un cromosoma 5) y otras líneas celulares sin delecciones de cromosoma 5. Lenalidomida inhibió el crecimiento de células de mieloma múltiple de pacientes, así como de células MM.1S (una línea celular de mieloma múltiple humano), al inducir la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.

Lenalidomida inhibió la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), pero no de COX-1 *in vitro*.


Farmacocinética y metabolismo del fármaco

Absorción

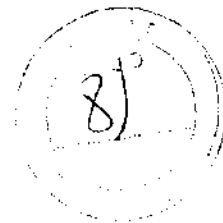
Lenalidomida, en voluntarios sanos, se absorbe rápidamente luego de la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,625 y 1,5 horas post-dosis. La co-administración con alimentos no altera la absorción medida como AUC pero reduce la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 36%. La distribución farmacocinética de lenalidomida es lineal. $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ aumentan proporcionalmente a la dosis luego de dosis únicas y múltiples. La

RA
CS


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


MONTEVERDE S.A. 8
GABRIELA MIJAL AIZENSZ
APODERADA



exposición (AUC) en pacientes con mieloma múltiple es 57% mayor que en voluntarios hombres sanos.

Parámetros farmacocinéticos

Distribución

La unión *in vitro* de (¹⁴C)-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 elimina inalterada 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), 6 pacientes con deterioro moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina 33-46 mL/min), 6 pacientes con deterioro severo de la función renal (aclaramiento de creatinina 17-29 mL/min) y 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diálisis se les administró una única dosis oral de REVLIMID® (lenalidomida) 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® (lenalidomida) 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

RA
W

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



dosis administrada fue eliminada del cuerpo durante una sola sesión de diálisis.

Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de REVLIMID® (lenalidomida) en pacientes con deterioro renal moderado o severo (CLcr < 60 mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis. Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**.

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

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

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 de edad.

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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Síndromes mielodisplásicos (MDS) con anomalía citogenética de delección 5q

Se evaluó la eficacia y seguridad de REVLIMID® (lenalidomida) 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, con 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.

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.

AA
192

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

MONTE VERDE S.A. 10
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

El estudio incorporó 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 a neutropenia. Las características basales de los pacientes y relacionadas con la enfermedad se resumen en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad		
Global (N=148)		
Edad (años)		
Mediana	71.0	
Min, Máx	37.0	95.0
Género	n	(%)
Hombres	51	(34.5)
Mujeres	97	(65.5)
Raza	n	(%)
Blanca	143	(96.6)
Otra	5	(3.4)
Duración de MDS (años)		
Mediana	2.5	
Min, Máx	0.1	20.7
Anormalidad 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) de 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, por sus siglas en inglés) 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.

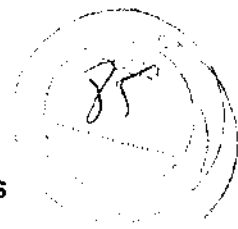
Las tasas de independencia de transfusión de glóbulos rojos no se vieron afectadas por la edad o el género.

La dosis de REVLIMID® (lenalidomida) 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 primer 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).

RAA
cos

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

MONTE VERDE S.A. 12
 GABRIELA MIJAL AIZEN
 ABOGADA



Se permitieron los factores estimulantes de colonias de granulocitos para los pacientes que manifestaron neutropenia o fiebre asociada a la neutropenia.

Mieloma múltiple

Se realizaron dos estudios randomizados (Estudios 1 y 2) para evaluar la eficacia y seguridad de REVLIMID® (lenalidomida). Estos estudios de centros múltiples, multinacionales, a doble-ciego, controlados con placebo compararon REVLIMID® (lenalidomida) más terapia de dexametasona en dosis alta de pulso oral con la terapia de dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido por lo menos un tratamiento anterior.

En ambos estudios, los pacientes en el grupo REVLIMID® (lenalidomida)/dexametasona tomaron 25 mg de REVLIMID® (lenalidomida) en forma 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 en forma oral una vez por día en los Días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días por los primeros 4 ciclos de terapia.


La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg en forma 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 hallazgos clínicos y de laboratorio. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad. (Ver sección **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**)

El Cuadro 2 resume las características basales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios. En ambos estudios, las características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad fueron comparables entre los grupos REVLIMID® (lenalidomida)/dexametasona y placebo/dexametasona.

RA
CA

5


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327

86

Cuadro 2: Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad – Estudios 1 y 2-				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Revlimid/Dex N=170	Placebo/Dex N=171	Revlimid/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
Características del paciente				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
Min - Máx	36-86	37-85	33-84	40-82
Sexo				
Hombres	102 (60 %)	101 (59 %)	104 (59 %)	103 (59 %)
Mujeres	68 (40 %)	70 (41 %)	72 (41 %)	72 (41 %)
Raza/etnicidad				
Blanca	134 (79%)	143 (84 %)	172 (98 %)	175 (100 %)
Otra	36 (21 %)	28 (16 %)	4 (2 %)	0 (0 %)
Desempeño ECOG				
Estado 0-1	151 (89 %)	163 (95 %)	150 (85 %)	144 (82 %)
Características de la enfermedad				
Estadio basal de mieloma múltiple (Durie-Salmon)				
I	2 %	2 %	6 %	5 %
II	31 %	31 %	28 %	33 %
III	67 %	67 %	65 %	63 %
Creatinina basal (mg/dL)				
Mediana	1.0	1.0	0.9	0.9
Min - Máx	0.4 – 2.6	0.5 – 2.4	0.3 – 2.3	0.5 – 2.3
B2-microglobulina (mg/L)				
Mediana	3.7	3.3	3.4	3.3
Min - Máx	1.1 - 45	1.3 – 15.2	1.0 – 14.4	1.3 – 25.3
Número de terapias Anteriores				
Nro. de terapias anteriores antimieloma				
1	38 %	37 %	32 %	33 %
≥2	62 %	63 %	68 %	67 %
Tipos de terapias anteriores-				
Transplante de célula madre	60 %	60 %	56 %	54 %
Talidomida	42 %	46 %	30 %	38 %
Dexametasona	80 %	70 %	66 %	69 %
Bortezomib	11 %	12 %	5 %	4 %
Melfalán	34 %	31 %	56 %	52 %
Doxorubicina	55 %	52 %	56 %	57 %

AA
07


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.720



MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZ
ACORDADA



El objetivo primario de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta la progresión (TTP). TTP se definió como el tiempo desde la randomización hasta la primera ocurrencia de enfermedad progresiva o muerte por enfermedad progresiva.

Los análisis provisorios pre-planificados de ambos estudios mostraron que la combinación de REVLIMID® (lenalidomida)/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® (lenalidomida)/dexametasona.

El Cuadro 3 resume el TTP y las tasas de respuesta en base a las evaluaciones de la mejor respuesta para los estudios 1 y 2.

Cuadro 3. Resumen del Análisis de Eficacia – Estudios 1 y 2				
	Estudio 1		Estudio 2	
	Revlimid/Dex N=170	Placebo/Dex N=171	Revlimid/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
TTP censados n (%)	115 (68)	61 (36)	133 (76)	78 (45)
TTP mediana en semanas [IC 95%]	37.1 [28, NE ¹]	19.9 [16, 22]	NE ¹	20 [19.9, 21.6]
Cociente de riesgo ² [IC 95%]	0.356 [0.257, 0.494]		0.392 [0.274, 0.562]	
Valor p test de log-rank ³	< 0.0001		< 0.0001	
Respuesta				
Respuesta completa (RC) n (%)	14 (8)	1 (1)	14 (8)	1 (1)
Respuestas parciales (RR/RP) n (%)	76 (44)	27 (16)	76 (43)	33 (19)



Respuesta global n (%)	90 (53)	28 (16)	90 (51)	34 (19)
Valor p	< 0.0001		< 0.0001	
Odds ratio [IC 95%]	5.5 [3.3, 9.1]		4.3 [2.7, 7.0]	

¹NE, no estimable debido a un seguimiento corto.

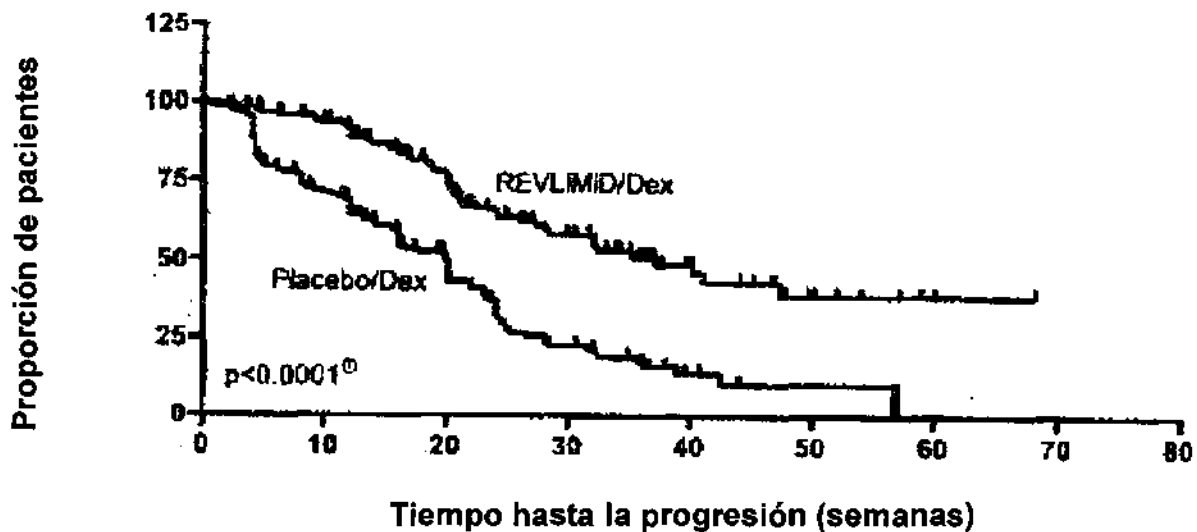
²Cociente de riesgo de REVLIMID® /dexametasona con respecto a placebo/dexametasona.

³El valor p se basa en un test de log-rank no estratificado a un extremo.

Las Figuras 1 y 2 describen los valores estimados de TPP según el método Kaplan-Meier en los Estudios 1 y 2, respectivamente.

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

Tiempo hasta la progresión (TTP), Estudio 1 - Revlimid/Dex vs. Placebo/Dex



Fecha de corte de datos: 15 de julio, 2004

*valor p del test de log rank

La mediana de la duración del seguimiento del Estudio 1 fue de 20,1 semanas

AAA
W

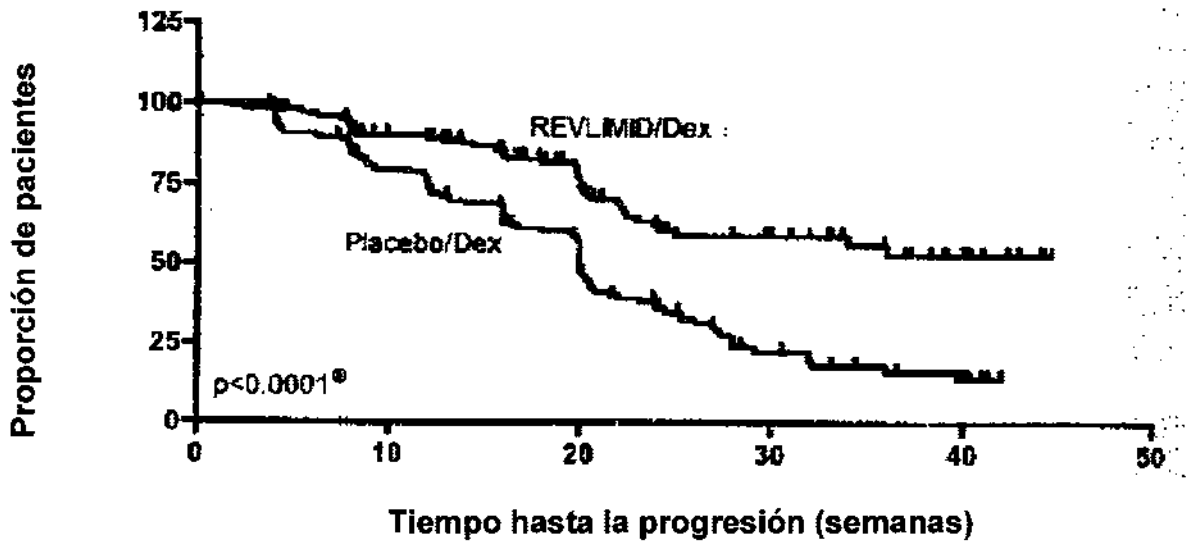
Sofia M. Abusaf
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Gabriela Mijal Aizensztad
MONTE VERDE S.A. 16
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



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

Tiempo hasta la progresión (TTP), Estudio 2 - Revlimid/Dex vs. Placebo/Dex



Fecha de corte de datos: 15 de septiembre, 2004

***valor p del test de log rank**

La mediana de la duración del seguimiento del Estudio 2 fue de 22,3 semanas

INDICACIONES Y USO

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

REVLIMID[®] (lenalidomida) en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo: Categoría X: (Ver ADVERTENCIA RESALTADA)

RAA
UP

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


[Signature]
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327



Debido a sus semejanzas estructurales con talidomida, un teratógeno humano conocido, y datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal que mostraron que el tratamiento con lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas y mujeres capaces de quedar embarazadas. (Ver **ADVERTENCIAS RESALTADAS**). Cuando no hay alternativa, las mujeres en edad fértil 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 de control de la natalidad confiables, incluyendo por lo menos un método altamente 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® (lenalidomida), durante la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante el retraso de la terapia, y durante 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de REVLIMID® (lenalidomida). Si la anticoncepción hormonal o por medio de DIU está médicamente contraindicada, pueden usarse otros dos métodos efectivos o altamente efectivos.

Las mujeres en edad fértil que son tratadas con REVLIMID® (lenalidomida) deben realizarse pruebas de embarazo (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL). La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de comenzar la terapia de REVLIMID® (lenalidomida) y luego en forma semanal durante el primer mes de REVLIMID® (lenalidomida), 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 período o si hay alguna anomalía en el sangrado menstrual. Si ocurre un embarazo, REVLIMID® (lenalidomida) debe discontinuarse de inmediato. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo

RA
W

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.720



MONTE VERDE S.A. 18
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

2327



experimentado en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento.

REVLIMID® (lenalidomida) está contraindicado en todo paciente que haya demostrado hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes.

ADVERTENCIAS

Embarazo: Categoría X: (Ver ADVERTENCIA RESALTADA y CONTRAINDICACIONES)

REVLIMID® (lenalidomida) es un análogo de talidomida. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte. Un estudio de desarrollo embrio-fetal en primates no humanos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia 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. No se puede excluir el efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. REVLIMID® (lenalidomida) puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten los embarazos mientras estén bajo tratamiento con REVLIMID® (lenalidomida). 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.


Debido a esta potencial toxicidad y para evitar exponer el feto a REVLIMID® (lenalidomida), REVLIMID® (lenalidomida) sólo está disponible bajo un programa de distribución especial restringido, denominado Programa de Minimización de Riesgo.


Lenalidomida ha demostrado tener un efecto dañino en embriones de conejos a una dosis de 50 mg/kg (aproximadamente 120 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de la superficie corporal).

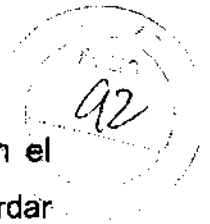
Un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas reveló que no hay efectos teratogénicos en la dosis más alta de 500 mg/kg (aproximadamente 600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal). En 100, 300 ó 500 mg/kg/día hubo toxicidad maternal mínima que incluyó una

AR
W

5


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



ligera reducción pasajera en el aumento medio de peso corporal y en el consumo de alimentos. No obstante, este modelo animal puede no abordar adecuadamente todo el espectro de los efectos potenciales de lenalidomida de desarrollo embrio-fetal.

Un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas reveló pocos efectos adversos sobre la descendencia de ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 600 veces la dosis humana de 10 mg en base al área de superficie corporal). La descendencia macho mostró una madurez sexual ligeramente retrasada y la descendencia hembra tuvo aumentos de peso corporal levemente menores durante la gestación al engendrar descendencia macho.

La semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, así como malformaciones en la descendencia de monas que recibieron lenalidomida durante el embarazo, indica un riesgo potencial para el feto en desarrollo.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA)

Este fármaco está significativamente asociado a la neutropenia y trombocitopenia.

Ochenta por ciento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos con delección 5q necesitaron un retraso o una reducción de la dosis durante el estudio principal para la indicación. Treinta y cuatro por ciento de los pacientes necesitaron un segundo retraso/reducción de la dosis. Se observó toxicidad hematológica de grado 3 ó 4 en 80% de los pacientes inscriptos en el estudio. En el 48% de los pacientes que manifestaron neutropenia Grado 3 ó 4, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 42 días (rango, 14–411 días), y la mediana del tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2–170 días). En el 54% de los pacientes que manifestaron trombocitopenia Grado 3 ó 4, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 28 días (rango, 8 – 290 días), y la mediana del tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5–224 días). Los pacientes bajo terapia para los síndromes mielodisplásicos con delección 5q deben tener un monitoreo de hemograma completo semanalmente durante las primeras 8 semanas

RA
W

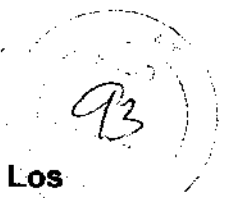
3

Sofia M. Abusap

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

Gabriela Mijal Aizensztad

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
ABOGADA



de terapia y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de un producto de soporte sanguíneo y/o factores de crecimiento (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

En los estudios combinados de mieloma múltiple, las toxicidades hematológicas de Grado 3 ó 4 fueron más frecuentes en los pacientes tratados con la combinación de REVLIMID® (lenalidomida) y dexametasona que en los pacientes tratados con dexametasona sola (Ver REACCIONES ADVERSAS Cuadro 7). Los pacientes bajo tratamiento deben tener un monitoreo de hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego de forma mensual de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar interrupción y/o reducción de la dosis (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Este fármaco ha demostrado un riesgo significativamente mayor de TVP y EP en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con terapia de combinación de REVLIMID® (lenalidomida). Se aconseja a los pacientes y a los médicos prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se les debe dar instrucciones a los pacientes de buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como respiración entrecortada, dolor en el tórax, o hinchazón en el brazo o en la pierna. Se desconoce si la anti-coagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria prescritas en conjunto con REVLIMID® (lenalidomida) pueden disminuir el potencial para eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe realizarse cuidadosamente luego de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de un paciente particular (Ver REACCIONES ADVERSAS Cuadro 7).

PRECAUCIONES

Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

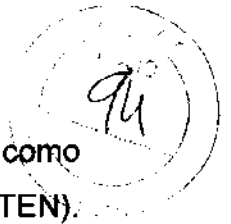
DA

CV

2


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


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas serias como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de sarpullido grado 4 asociado con tratamiento con talidomida no deberían recibir REVLIMID® (lenalidomida). Se debería considerar la interrupción o discontinuación de REVLIMID® (lenalidomida) en caso de sarpullido grado 2 o 3. REVLIMID® (lenalidomida) debería discontinuarse en caso de angioedema, sarpullido grado 4, sarpullido exfoliativo o vesicular, o si se sospecha SJS o TEN, y no debería reanudarse tras la discontinuación de estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral


Lenalidomida posee actividad antineoplásica y, por lo tanto, se pueden producir las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deberían supervisarse de cerca y deberían tomarse precauciones adecuadas.

Información para los pacientes

Los pacientes deben ser asesorados acerca del riesgo potencial de teratogenicidad de lenalidomida debido a su semejanza estructural con talidomida y datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal que mostró que el tratamiento con lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo. Los pacientes sólo pueden obtener una prescripción para terapia de REVLIMID® (lenalidomida) a través de un programa de distribución controlada (Programa de Minimización de Riesgo) por medio de las farmacias contratadas. Las pacientes femeninas en edad fértil serán instruidas y asesoradas acerca de los requisitos del Programa de Minimización de Riesgo y las precauciones a tomar para evitar la exposición del feto a REVLIMID® (lenalidomida). Los pacientes deben familiarizarse con los materiales educativos del Programa de Minimización de Riesgo sobre REVLIMID® (lenalidomida), la Guía para el Paciente sobre el Medicamento, y realizar cualquier pregunta a su médico o farmacéutico antes de comenzar la terapia de REVLIMID® (lenalidomida).

Pruebas de laboratorio

RAS
ds


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


MONTE VERDE S.A. 22
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



El estudio clínico de MDS reclutó 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. Debe realizarse un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés), incluyendo recuento de glóbulos blancos con recuento plaquetario diferencial, hemoglobina, y hematocrito de forma semanal por las primeras 8 semanas de tratamiento de REVLIMID® (lenalidomida) y mensual de ahí en adelante para monitorear en cuanto a la presencia de citopenia.

Los estudios 1 y 2 sobre mieloma múltiple inscribieron a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥ 1.000 células/mm³, recuentos plaquetarios ≥ 75.000 /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. Debe realizarse un hemograma completo cada dos semanas durante los primeros tres meses y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante para monitorear la presencia de citopenia.

Interacciones medicamentosas

Los resultados de estudios de metabolismo *in vitro* humanos y estudios no clínicos muestran que REVLIMID® (lenalidomida) no es metabolizado por la ruta 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.

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.

Al co-administrar **digoxina** con lenalidomida, la AUC de **digoxina** no fue significativamente diferente; sin embargo, la C_{máx} 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

MA
W

S

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD



clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de lenalidomida.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de 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 600 veces la dosis humana de 10 mg, en base al área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo

Embarazo: Categoría X: (Ver ADVERTENCIA RESALTADA y CONTRAINDICACIONES)

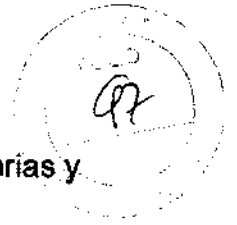
Debido a la semejanza estructural con talidomida, un teratógeno humano conocido, y datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal que muestra que el tratamiento con lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, REVLIMID® (lenalidomida) está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas y que no están usando los dos tipos de control de la natalidad requeridos o que no se están absteniendo de tener relaciones sexuales heterosexuales reproductivas en forma continua. REVLIMID® (lenalidomida) no debe ser usado por mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas mientras están tomando el medicamento. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, el fármaco debe discontinuarse de inmediato. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento. Toda sospecha de exposición del feto a

RA

CV

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

MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



REVLIMID® (lenalidomida) debe ser informada a las Autoridades Sanitarias y al laboratorio farmacéutico.

Uso en mujeres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes por lenalidomida, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

REVLIMID® (lenalidomida) ha sido usado en estudios clínicos de MDS relacionado con deleción 5q en pacientes de hasta 95 años de edad.

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

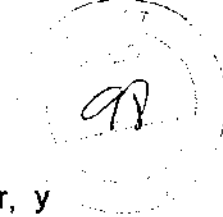
REVLIMID® (lenalidomida) ha sido utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (MM) en pacientes de hasta 86 años de edad.

De los 692 pacientes con MM reclutados en los Estudios 1 y 2, 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® (lenalidomida)/dexametasona y placebo/ dexametasona. De los 346 pacientes que recibieron REVLIMID® (lenalidomida)/dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los

RA
UV
↗

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

Gabriela Mijal Aizensztad
MONTE VERDE S.A. 25
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



pacientes ≤ 65 años a experimentar diarrea, fatiga, embolia pulmonar, y síncope luego del uso de REVLIMID® (lenalidomida). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Deterioro renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis de inicio de REVLIMID® (lenalidomida) para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con deterioro renal moderado o severo ($CL_{Cr} < 60$ mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis. Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**.

REACCIONES ADVERSAS

Síndromes mielodisplásicos

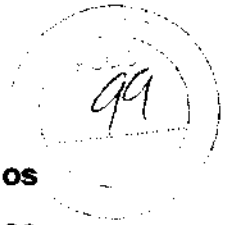
Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de lenalidomida en el estudio clínico de MDS relacionado con deleción 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en todos los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de REVLIMID® (lenalidomida). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y patologías del sitio de administración. (Ver **PRECAUCIONES**).

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), sarpullido (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). El Cuadro 4 resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® (lenalidomida) en el estudio clínico de MDS relacionado con del 5q. El Cuadro 5 resume las reacciones adversas Grado 3 y Grado 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID® (lenalidomida). 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.

RA
CZ


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



Cuadro 4: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® (lenalidomida) en el estudio clínico de MDS relacionado con del 5q

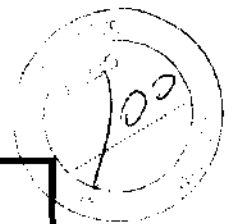
Sistema de clasificación por órganos/ Término preferencial [a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100.0)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(61.5)
Neutropenia	87	(58.8)
Anemia NOS	17	(11.5)
Leucopenia NOS	12	(8.1)
Neutropenia febril	8	(5.4)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Prurito	62	(41.9)
Sarpullido NOS	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 NOS	72	(48.6)
Constipación	35	(23.6)
Náuseas	35	(23.6)
Dolor abdominal NOS	18	(12.2)
Vómitos NOS	15	(10.1)
Dolor abdominal superior	12	(8.1)
Boca seca	10	(6.8)
Heces blandas	9	(6.1)

AA
CV

5

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

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

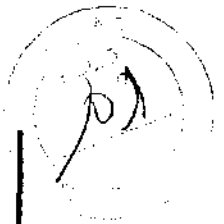


Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Nasofaringitis	34	(23.0)
Tos	29	(19.6)
Disnea NOS	25	(16.9)
Faringitis	23	(15.5)
Epistaxis	22	(14.9)
Disnea por esfuerzo	10	(6.8)
Rinitis NOS	10	(6.8)
Bronquitis NOS	9	(6.1)
Trastornos generales y patologías del sitio de administración		
Fatiga	46	(31.1)
Pirexia	31	(20.9)
Edema periférico	30	(20.3)
Astenia	22	(14.9)
Edema NOS	15	(10.1)
Dolor NOS	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 extremidad	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 NOS	8	(5.4)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	22	(14.9)

AA
02

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

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



NOS		
Neumonía NOS	17	(11.5)
Infección del tracto urinario NOS-	16	(10.8)
Sinusitis NOS	12	(8.1)
Celulitis	8	(5.4)
Trastornos de metabolismo y 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 vasculares		
Hipertensión NOS	9	(6.1)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6.8)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5.4)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(6.8)

NOS, no especificada de otra forma

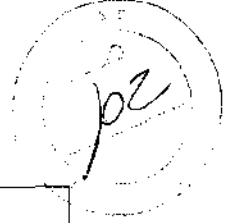
[a] El sistema de clasificación por órganos y los términos preferenciales están codificados usando el diccionario MedDRA. El sistema de clasificación por órganos y los términos preferenciales se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con ocurrencias múltiples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

Cuadro 5: Eventos adversos Grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia [1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio

RAB
UC

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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



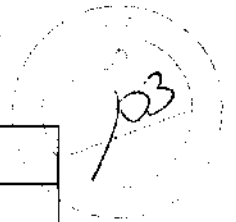
Términos preferenciales [2] -	10 mg (N=148)	
Pacientes con por lo menos un EA GR 3 / 4	131	(88.5)
Neutropenia	79	(53.4)
Trombocitopenia	74	(50.0)
Neumonía NOS	11	(7.4)
Sarpullido NOS	10	(6.8)
Anemia NOS	9	(6.1)
Leucopenia NOS	8	(5.4)
Fatiga	7	(4.7)
Disnea	7	(4.7)
Dolor de espalda	7	(4.7)
Neutropenia febril	6	(4.1)
Náuseas	6	(4.1)
Diarrea NOS	5	(3.4)
Pirexia	5	(3.4)
Sepsis	4	(2.7)
Mareos	4	(2.7)
Granulocitopenia	3	(2.0)
Dolor de tórax	3	(2.0)
Embolia pulmonar	3	(2.0)
Dificultad respiratoria	3	(2.0)
Prurito	3	(2.0)
Pancitopenia	3	(2.0)
Calambre muscular	3	(2.0)
Infección del tracto respiratorio	2	(1.4)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1.4)
Astenia	2	(1.4)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1.4)
Epistaxis	2	(1.4)
Hipoxia	2	(1.4)
Efusión pleural	2	(1.4)
Neumonitis NOS	2	(1.4)
Hipertensión pulmonar NOS	2	(1.4)

RP
W

h


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


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 ADONDEPADA



Vómitos NOS	2	(1.4)
Aumento de la transpiración	2	(1.4)
Artralgia	2	(1.4)
Dolor en extremidad	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. Grado 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC, por sus siglas en inglés) versión 2.

[2] Los Términos Preferenciales están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con ocurrencias múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría Término Preferencial.

En otros estudios clínicos de REVLIMID[®] (lenalidomida) en pacientes con MDS, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento del estudio) no descritos en el Cuadro 4 ó 5:

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

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow.

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

RA
UN

3


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 539.728


MONTE VERDE S.A. 31
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado NOS, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y patologías del sitio de administración: progresión de la enfermedad NOS, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda NOS, colecistitis NOS, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad NOS.

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

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

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

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


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

Tumores benignos, malignos y no especificados: leucemia aguda NOS, leucemia mieloide aguda NOS, carcinoma broncoalveolar, cáncer metastásico de pulmón, linfoma NOS, cáncer metastásico de próstata.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, disminución del nivel de conciencia, disartria,

RA
UV

S


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



migraña NOS, compresión de médula espinal NOS, hemorragia subaracnoidea NOS, accidente isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

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

Trastornos del sistema reproductivo y mamarios: dolor pélvico NOS.

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

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofílica febril aguda.

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

Mieloma múltiple

Se evaluaron datos de 691 pacientes en dos estudios, quienes recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID[®] (lenalidomida)/dexametasona (346 pacientes) o placebo/dexametasona (346 pacientes).

En el grupo de tratamiento REVLIMID[®] (lenalidomida)/dexametasona, 151 pacientes (45%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin una reducción de la dosis de REVLIMID[®] (lenalidomida) en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin una reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID[®] (lenalidomida)/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin una reducción de la dosis en comparación con 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de los eventos adversos y eventos adversos Grado 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de REVLIMID[®] (lenalidomida)/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

El Cuadro 6 resume el número y porcentaje de pacientes con eventos adversos Grado 1-4 que fueron informados en $\geq 10\%$ de los pacientes en cualquier de los grupos de tratamiento en los Estudios 1 y 2.

Cuadro 6: Número de pacientes con eventos adversos informados en por lo menos 10% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en los Estudios 1 y 2 (población de seguridad)

Sistema de clasificación por órganos/ Término preferencial	REVLIMID/Dex (N=346)		Placebo/Dex (N=345)	
	n	%	n	%
Individuos con al menos un evento adverso	346	(100.0)	344	(99.7)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre				
Neutropenia	96	(27.7)	16	(4.6)
Anemia NOS	84	(24.3)	60	(17.4)
Trombocitopenia	59	(17.1)	34	(9.9)
Trastornos oculares				
Visión borrosa	51	(14.7)	36	(10.4)
Trastornos gastrointestinales				
Constipación	134	(38.7)	64	(18.6)
Diarrea NOS	101	(29.2)	85	(24.6)
Náuseas	76	(22.0)	66	(19.1)
Dispepsia	48	(13.9)	46	(13.3)
Vómitos NOS	35	(10.1)	28	(8.1)
Trastornos generales y patologías del sitio de administración				
Fatiga	133	(38.4)	129	(37.4)
Astenia	81	(23.4)	86	(24.9)
Pirexia	80	(23.1)	67	(19.4)
Edema periférico	73	(21.1)	65	(18.8)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior NOS	47	(13.6)	43	(12.5)
Neumonía NOS	39	(11.3)	26	(7.5)
Investigaciones				
Disminución de peso	63	(18.2)	48	(13.9)

DA
W

S

[Handwritten signature]

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

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.34
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA


Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hiperglucemia NOS	52	(15.0)	49	(14.2)
Anorexia	47	(13.6)	30	(8.7)
Hipocalcemia	39	(11.3)	18	(5.2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Calambre muscular	104	(30.1)	71	(20.6)
Dolor de espalda	53	(15.3)	49	(14.2)
Debilidad muscular NOS	52	(15.0)	53	(15.4)
Artralgia	36	(10.4)	51	(14.8)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	74	(21.4)	74	(21.4)
Mareos	72	(20.8)	53	(15.4)
Temblor	68	(19.7)	24	(7.0)
Disgeusia	46	(13.3)	32	(9.3)
Parestesia	40	(11.6)	43	(12.5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	111	(32.1)	128	(37.1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea NOS	70	(20.2)	53	(15.4)
Tos	50	(14.5)	71	(20.6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				
Sarpullido NOS	55	(15.9)	28	(8.1)
Trastornos vasculares				
Trombosis venosa profunda ^a	27	(7.8)	11	(3.2)
Embolia pulmonar ^a	11	(3.2)	3	(0.9)

^aVer ADVERTENCIAS

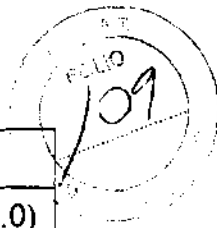
El Cuadro 7 resume los eventos adversos Grado 3/4 que fueron informados en $\geq 2\%$ de los pacientes en cualquier de los grupos de tratamiento en los Estudios 1 y 2.

Cuadro 7: Eventos adversos con Grados 3 y 4 de NCI CTC informados en al menos 2% de los pacientes por término preferencial y grupo de tratamiento - (Población de seguridad)

Sistema de clasificación por órganos / Término preferencial	REVLIMID/Dex (N=346)				Placebo/Dex (N=345)			
	Grado 3		Grado 4		Grado 3		Grado 4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pacientes con por lo menos un EA Grado 3 ó 4	225	(65.0)	25	(7.2)	186	(53.9)	31	(9.0)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre								
Neutropenia	60	(17.3)	13	(3.8)	8	(2.3)	2	(0.6)
Trombocitopenia	31	(9.0)	4	(1.2)	16	(4.6)	3	(0.9)
Anemia NOS	25	(7.2)	4	(1.2)	10	(2.9)	2	(0.6)
Leucopenia NOS	12	(3.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Linfopenia	8	(2.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Trastornos cardíacos								
Fibrilación auricular	9	(2.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea NOS	8	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Constipación	7	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Trastornos generales y patologías del sitio de administración								
Fatiga	20	(5.8)	1	(0.3)	13	(3.8)	0	(0.0)
Astenia	14	(4.0)	0	(0.0)	16	(4.6)	0	(0.0)
Pirexia	4	(1.2)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Infecciones e infestaciones								
Neumonía NOS	18	(5.2)	4	(1.2)	15	(4.3)	3	(0.9)
Trastornos de metabolismo y nutrición								
Hiperglucemia NOS	22	(6.4)	4	(1.2)	19	(5.5)	7	(2.0)
Hipocalcemia	8	(2.3)	5	(1.4)	4	(1.2)	1	(0.3)
Hipocalemia	9	(2.6)	1	(0.3)	5	(1.4)	0	(0.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Debilidad muscular NOS	18	(5.2)	0	(0.0)	10	(2.9)	0	(0.0)


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


 MONTE VERDE S.A. 36
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



Trastornos del sistema nervioso								
Síncope	7	(2.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Neuropatía NOS	7	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Trastornos psiquiátricos								
Depresión	9	(2.6)	0	(0.0)	5	(1.4)	1	(0.3)
Estado de confusión	6	(1.7)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales								
Disnea NOS	6	(1.7)	3	(0.9)	7	(2.0)	1	(0.3)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda ^a	23	(6.6)	1	(0.3)	9	(2.6)	1	(0.3)
Embolia pulmonar ^a	2	(0.6)	9	(2.6)	1	(0.3)	2	(0.6)

^aVer ADVERTENCIAS.

Eventos trombóticos (Ver ADVERTENCIAS)

En los análisis combinados, los eventos trombóticos o tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis, y trombosis intracraneal de senos venosos, fueron informados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con la combinación REVLIMID[®] (lenalidomida)/dexametasona. El número de pacientes que experimentó un evento trombótico en la rama de combinación fue 43/346 (12%) en comparación con 14/345 (4%) en la rama placebo/dexametasona.

En este y otros estudios clínicos de REVLIMID[®] (lenalidomida) en pacientes con mieloma múltiple, se informaron los siguientes eventos adversos graves (considerados como relacionados con el tratamiento del estudio) no descritos en el Cuadro 7:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia NOS agravada.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, edema pulmonar.

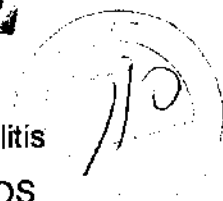
Trastornos endocrinos: insuficiencia adrenal NOS, hipotiroidismo adquirido.

Trastornos oculares: ceguera.

RAA

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

MONTE VERDE S.A. 37
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA



Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal NOS, colitis pseudomembranosa, gastritis NOS, hemorragia gastrointestinal NOS, hemorragia por úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y patologías del sitio de administración: Empeoramiento del "performance status".

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis tóxica.

Infecciones e infestaciones: bronconeumonía NOS, celulitis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, sepsis NOS, bursitis infecciosa NOS, celulitis estafilocócica, bacteremia por *Enterobacter*, sepsis por *Escherichia*, infección gastrointestinal NOS, herpes zóster, herpes zóster oftálmico, infección NOS, infección pulmonar NOS, sepsis neutropénica, neumonía bacteriana NOS, neumonía por citomegalovirus, neumonía neumocócica, neumonía primaria atípica, neumonía estafilocócica, shock séptico, sepsis estreptocócica, endocarditis subaguda, infección del tracto urinario NOS.

Investigaciones: aumento de la Proporción Normalizada Internacional, disminución de peso, aumento de creatinina en sangre, aumento de temperatura corporal, aumento de la proteína C reactiva, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos blancos.

Trastornos de metabolismo y nutrición: deshidratación, diabetes mellitus NOS, diabetes con hiperosmolaridad, cetoacidosis diabética.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miopatía esteroide, dolor de espalda, miopatía.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, deterioro de la memoria, edema cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, encefalitis NOS, hemorragia intracraneal NOS, trombosis intracraneal de senos venosos NOS, leucoencefalopatía, somnolencia, temblor.


Trastornos psiquiátricos: cambios en el estado mental, delirio, delusión NOS, insomnio, trastorno psicótico NOS.

Trastornos urinarios y renales: síndrome de Fanconi adquirido, hematuria, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal NOS, necrosis tubular renal, retención urinaria.

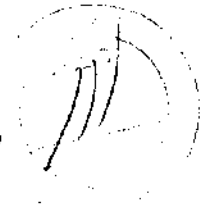
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: bronconeumopatía, hipoxia.

DA
W

W


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


MONTE VERDE S.A. 38
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APQDERADA



Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: sarpullido NOS, descamación cutánea NOS.

Trastornos del sistema vascular: flebitis NOS, trombosis venosa NOS de las extremidades, colapso circulatorio, hipertensión NOS, hipotensión NOS, hipotensión ortostática, isquemia periférico.

SOBREDOSIS

No se han informado casos de sobredosis durante los estudios clínicos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID® (lenalidomida) es 10 mg diarios con agua. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas. La dosis se continúa o se modifica en base a hallazgos clínicos y de laboratorio. Se sabe que este fármaco se excreta considerablemente por medio del riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

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 en 10 mg diarios:	
Si basal $\geq 100.000/mcL$	
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 basal $< 100.000/mcL$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:

BA
CS

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

MONTE VERDE S.A. 39
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®
Si basal $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID® en 5 mg diarios-
Si basal $< 60.000/\text{mcL}$ 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:	
Quando 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 en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

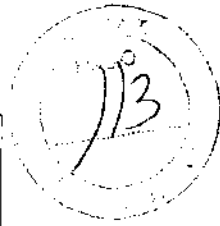
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar 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 de neutrófilos (ANC)[†]	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios:	
Si ANC basal $\geq 1.000/\text{mcL}$	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:

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

MONTE VERDE S.A. 40
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



Caen a $<750/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reanudar REVLIMID® en 5 mg diarios
Si ANC basal $<1.000/\text{mcl}$	
Quando 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	
Quando 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:	
Quando 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 día de por medio

*Recuento absoluto de neutrófilos.

Mieloma múltiple

La dosis inicial recomendada de REVLIMID® (lenalidomida) es 25 mg/día con agua administrada de forma oral como una única cápsula de 25 mg en 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/día en los Días 1-4, 9-12, y 17-20 de cada ciclo de 28 días por los primeros 4 ciclos de terapia y luego 40 mg/día de forma oral

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327

en los Días 1-4 cada 28 días. La dosis se continúa o se modifica en base a hallazgos clínicos y de laboratorio.

Se desconoce el efecto de la sustitución de potencias menores de REVLIMID® (lenalidomida) para lograr una dosis de cápsula de 25 mg.

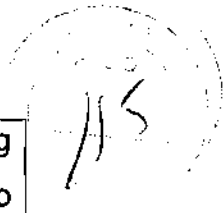
Ajustes de dosis durante el tratamiento

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.

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a <30.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®, seguir un CBC semanal
Regresan a ≥30.000/mcL	Reiniciar REVLIMID® en 15 mg diarios
Para cada caída posterior <30.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®
Regresan a ≥30.000/mcL	Reanudar REVLIMID® en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Recuento de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®, agregar G-CSF, seguir un CBC semanal
Regresan a ≥1.000/mcL y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID® en 25 mg diarios
Regresan a ≥1.000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID® en 15 mg diarios
Para cada caída posterior debajo de <1.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID®

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

MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



Regresan a $\geq 1.000/mcL$	Reanudar REVLIMID® en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
-----------------------------	--

Ajuste de la dosis inicial para deterioro renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis inicial de REVLIMID® (lenalidomida) para proporcionar una exposición adecuada a la droga en pacientes con deterioro renal moderado o severo y en pacientes sometidos a diálisis. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con deterioro renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de lenalidomida para pacientes con $CLcr < 60 mL/min$. 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) y los síndromes mielodisplásicos (MDS) son las siguientes:

Ajuste de dosis inicial para deterioro renal

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault CLcr)	Enfermedad	
		Mieloma múltiple	Síndromes mielodisplásicos
Deterioro renal moderado	$30 \leq CLcr < 60 mL/min$	10 mg Cada 24 horas	5 mg Cada 24 horas
Deterioro renal severo	$CLcr < 30 mL/min$ (no requiere diálisis)	15 mg Cada 48 horas	5 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 tras la diálisis	5 mg 3 veces por semana tras cada diálisis

RVA
CR



[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
UNI 22.539.728

[Signature]
MONTE VERDE S.A. 43
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



Tras el inicio de la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), 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.

Otras toxicidades Grado 3/4

Para otras toxicidades Grado 3/4 que se consideren como relacionadas con lenalidomida, interrumpir el tratamiento y reiniciar en el siguiente nivel de dosis inferior cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq Grado 2.

CÓMO SE SUMINISTRA

Las cápsulas de REVLIMID® (lenalidomida) de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg se suministrarán bajo las condiciones del Programa de Minimización de Riesgo. (Ver **INFORMACIÓN PARA PACIENTES**)

REVLIMID® (lenalidomida) se suministra como:

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

Envases conteniendo 21 cápsulas de 5 mg

Envases conteniendo 28 cápsulas 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:

Envases conteniendo 21 cápsulas de 10 mg

Envases conteniendo 28 cápsulas 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:

Envases conteniendo 21 cápsulas de 15 mg

Envases conteniendo 28 cápsulas de 15 mg

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

Envases conteniendo 21 cápsulas de 25 mg

Envases conteniendo 28 cápsulas de 25 mg

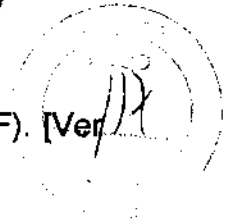
CONSERVACIÓN Y DISPENSACIÓN

RA
W

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

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327



Almacenar a 25°C (77°F); variaciones permitidas a 15-30°C (59-86°F). [Ver]
Temperatura ambiente controlada USP].
Dispensar para un tratamiento no mayor de 28 días.
Venta bajo receta archivada.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Fecha de última revisión: / /

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD.**

CERTIFICADO N°: 54.360

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de
CELGENE EUROPE LIMITED.**

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

RR
W

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327



DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

PENN PHARMACEUTICAL LIMITED, 23-24 TAFARNAUBACH
INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWEN, NP2 3AA, REINO UNIDO.


Ó

CELGENE INTERNATIONAL SARL, ROUTE DE PERREUX, 1, 2017,
BOUDRY, SUIZA.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO:

ADIUM PHARMA S.A., RUTA 8, KM 17500, ZONA AMÉRICA, LOCAL 320,
323, 325 A, 325 B Y 326, MONTEVIDEO, REPÚBLICA ORIENTAL DEL
URUGUAY.

RA
CZ
S


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Información importante y **ADVERTENCIAS** para todos los pacientes que toman **REVLIMID® (lenalidomida)**

ADVERTENCIA: POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

LENALIDOMIDA ES UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA. TALIDOMIDA ES UN CONOCIDO TERATÓGENO HUMANO QUE PROVOCA GRAVES DAÑOS CONGÉNITOS CON RIESGO DE MUERTE. SI SE TOMA LENALIDOMIDA DURANTE EL EMBARAZO, PUEDE PROVOCAR DEFECTOS CONGÉNITOS O LA MUERTE DEL FETO. SE DEBE ACONSEJAR A LAS MUJERES QUE EVITEN LOS EMBARAZOS MIENTRAS ESTÉN BAJO TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA.

Todos los pacientes

- El paciente comprende que se pueden producir defectos congénitos con el uso de **REVLIMID® (lenalidomida)**.
- El paciente ha sido advertido por su médico que el feto puede tener defectos congénitos e incluso morir si una mujer está embarazada o queda embarazada mientras toma **REVLIMID® (lenalidomida)**.
- **REVLIMID® (lenalidomida)** se prescribirá **SÓLO** para el paciente y **NO** debe compartirse con **NADIE**, ni siquiera con alguien que tiene síntomas similares.
- **REVLIMID® (lenalidomida)** debe mantenerse fuera del alcance de los niños y **NUNCA** debería administrarse a mujeres en edad reproductiva.
- El paciente no puede donar sangre mientras toma **REVLIMID® (lenalidomida)**.
- El paciente ha leído el material de **REVLIMID® (lenalidomida)** para el paciente y comprende el contenido, incluso otros posibles problemas de salud que surjan de los "efectos colaterales" de **REVLIMID® (lenalidomida)**.
- El médico del paciente ha respondido todas las preguntas que el paciente ha formulado.
- El paciente debe participar en una encuesta telefónica y en un registro de pacientes mientras toma **REVLIMID® (lenalidomida)**.

Pacientes femeninas en edad reproductiva

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

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
 APODERADA



- La paciente no debe tomar REVLIMID® (lenalidomida) si está embarazada, está amamantando o puede quedar embarazada y no está utilizando los dos métodos requeridos de anticoncepción.
- La paciente confirma que no está embarazada ni quedará embarazada durante la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante la interrupción de la terapia y por lo menos 4 semanas después que finalizó por completo la toma de REVLIMID® (lenalidomida).
- Si la paciente puede quedar embarazada, debe usar por lo menos un método altamente efectivo y un método efectivo adicional de control de la natalidad (anticoncepción). AL MISMO TIEMPO:

Por lo menos un método altamente efectivo:

DIU

Anticoncepción hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches o implantes)

Ligadura de trompas

Vasectomía de la pareja

Y un método efectivo adicional:

Condón de látex

Diafragma

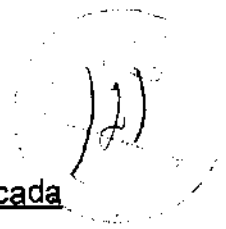
Capuchón cervical

- Estos métodos de anticoncepción deben utilizarse durante al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante la interrupción de la terapia y durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de REVLIMID® (lenalidomida).
- La paciente debe usar estos métodos anticonceptivos a menos que se abstenga completamente del contacto sexual heterosexual.
- Si un método hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches o implantes) o DIU no es médicamente posible para el paciente, puede utilizar otro método altamente efectivo o dos métodos barrera AL MISMO TIEMPO.
- El médico debe realizar a la paciente un test de embarazo dentro de los 10-14 días y 24 horas antes de la terapia con REVLIMID® (lenalidomida). Luego, semanalmente durante las primeras 4 semanas de terapia con REVLIMID® (lenalidomida).

RA
CS

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

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



- De ahí en adelante, la paciente debe efectuarse un test de embarazo cada 4 semanas si tiene ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas si sus ciclos son irregulares mientras toma REVLIMID® (lenalidomida).
- La paciente debe dejar de tomar REVLIMID® (lenalidomida) inmediatamente e informar a su médico:
 - Si queda embarazada mientras toma el medicamento;
 - Si no tiene su período menstrual o experimenta sangrado irregular.
 - Si deja de usar métodos anticonceptivos.
 - Si POR CUALQUIER RAZÓN cree que puede estar embarazada.
 - La paciente sabe que si su médico no está disponible, puede llamar al laboratorio para obtener información sobre anticoncepción de emergencia.

Mujeres que no están en edad reproductiva

- La paciente certifica que no está embarazada ni en edad reproductiva puesto que ha estado posmenopáusica naturalmente durante por lo menos 24 meses (ha experimentado la menopausia); o ha sido sometida a una histerectomía u ooforectomía bilateral.
- La paciente o tutor certifica que la paciente prepúber no está embarazada ni está en edad reproductiva ya que aún no ha tenido la menstruación y/o no tendrá contacto sexual heterosexual durante por lo menos 4 semanas antes de la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante la terapia con REVLIMID® (lenalidomida), durante la interrupción de la terapia y durante al menos 4 semanas después de cesar la terapia.

Pacientes masculinos

- El paciente ha sido informado que NUNCA debe tener contacto sexual sin protección con una mujer que puede quedar embarazada.
- Dado que se desconoce si REVLIMID® (lenalidomida) está presente en el semen, su médico le explicó que o bien debe abstenerse por completo de tener contacto sexual con mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas o bien debe usar un condón de látex CADA VEZ que tiene contacto sexual con mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas mientras toman REVLIMID® (lenalidomida) y durante 4

RA
CZ

5


MONTE VERDE S.A.

SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327



semanas después que deja de tomar el medicamento, incluso si ha sido sometido a una vasectomía de manera exitosa.

- El paciente debe informar a su médico:
 - Si ha tenido contacto sexual sin protección con una mujer que puede quedar embarazada.
 - Si, POR CUALQUIER MOTIVO, piensa que su pareja sexual puede quedar embarazada.
 - El paciente sabe que, si su médico no está disponible, puede llamar al laboratorio para solicitar información sobre anticoncepción de emergencia.
- El paciente no puede donar semen o esperma mientras toma REVLIMID® (lenalidomida).

CONSERVACIÓN Y DISPENSACIÓN

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

Dispensar para un tratamiento no mayor de 28 días.

Venta bajo receta archivada.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Fecha de última revisión: / /

AA
UN

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AEUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 54.360

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de CELGENE EUROPE LIMITED.

DOMICILIO: 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 ESTATE, TREDEGAR, GWEN, NP2 3AA, REINO UNIDO.

6

CELGENE INTERNATIONAL SARL, ROUTE DE PERREUX, 1, 2017, BOUDRY, SUIZA.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO:

ADIUM PHARMA S.A., RUTA 8, KM 17500, ZONA AMÉRICA, LOCAL 320, 323, 325 A, 325 B Y 326, MONTEVIDEO, REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY.

MA
CS

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


MONTE VERDE S.A. 51
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



Información para pacientes y cuidadores:

GUÍA SOBRE EL MEDICAMENTO

REVLIMID®

(lenalidomida)

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®?

- **REVLIMID® es sólo para pacientes que comprenden y están de acuerdo con todas las instrucciones del Programa de Minimización de Riesgo.**

- **REVLIMID® puede provocar efectos colaterales graves incluyendo:**

1. defectos congénitos
2. bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas
3. coágulos de sangre en venas y en los pulmones.

1. **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:

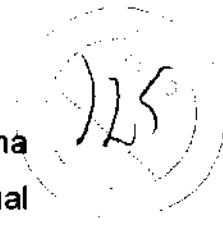
- por 4 semanas antes de comenzar con REVLIMID®
- mientras toman REVLIMID®
- durante interrupciones de dosis de REVLIMID®
- por 4 semanas después de dejar REVLIMID®..

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

AA
CZ


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



- 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® y por 4 semanas después de dejar REVLIMID®.

Si usted queda embarazada mientras está tomando REVLIMID®, deje de tomarlo de inmediato y llame a su profesional de la salud. Las parejas femeninas de hombres que toman REVLIMID® deben llamar a su profesional de la salud de inmediato si quedan embarazadas. Los profesionales de la salud y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo a:

- las Autoridades Sanitarias y
- al laboratorio farmacéutico.

2. 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 cae muy por debajo. Si está siendo tratado por síndromes mielodisplásicos con delección 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.

3. 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 los siguientes signos o síntomas:

- respiración entrecortada
- 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

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

MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



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 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 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. Los huesos se pueden ver afectados conduciendo a dolor óseo y rupturas (fracturas).

REVLIMID® sólo puede ser:


- prescrito por profesionales de la salud que estén registrados en el Programa de Minimización de Riesgo.
- dispensado por una farmacia que esté registrada en el Programa de Minimización de Riesgo.
- suministrado a pacientes que estén registrados en el Programa de Minimización de Riesgo y que acuerden realizar todo lo requerido dicho Programa.

REVLIMID® no ha sido estudiado en niños menores de 18 años de edad.

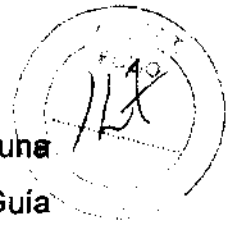
¿Quiénes no deben tomar REVLIMID®?

- **No tome REVLIMID® si está embarazada, planea quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento con REVLIMID®.** REVLIMID® puede provocar defectos congénitos de nacimiento. Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID®?"

RA
U


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


 MONTE VERDE S.A. 54
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



- **No tome REVLIMID® si es alérgico a algo que éste contiene.** Vea una 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.

Infórmele al profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma incluyendo 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. También debe seguir todas las instrucciones Programa de Minimización de Riesgo. Antes de prescribir REVLIMID®, el profesional de la salud:


- le explicará el Programa de Minimización de Riesgo.
- le hará firmar el Formulario de Consentimiento Informado.

No se le prescribirá REVLIMID® si no puede aceptar o seguir todas las Instrucciones del Programa de Minimización de Riesgo.

No se le dará más de un suministro para 28 días de REVLIMID® por vez. Esto es para asegurar que cumpla con el Programa de Minimización de Riesgo.

- **Ingiera las cápsulas de REVLIMID® enteras con agua una vez por día. No rompa, mastique, o abra las cápsulas.**
- Si omite una dosis de REVLIMID®, tómela tan pronto como lo recuerde ese día. Si omite tomar la dosis para todo el día, vuelva a tomar su dosis regular al día siguiente. **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.

RA
ON


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 20.530.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



- Se le harán análisis de sangre regulares durante el tratamiento con REVLIMID®. Si está siendo tratado por síndromes mielodisplásicos (MDS) con delección 5q, debe realizarse análisis de sangre cada semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento, y por lo menos en forma mensual de ahí en adelante. Si está siendo tratado por mieloma múltiple, se debe controlar su recuento sanguíneo cada dos semanas por las primeras 12 semanas y luego por lo menos en forma mensual. Su profesional de la salud puede ajustar su dosis de REVLIMID® o interrumpir su tratamiento en base a los resultados de sus análisis de sangre y a su estado general.
- Las pacientes femeninas que pueden quedar embarazadas tendrán pruebas regulares de embarazo.
- Realice una prueba de embarazo semanalmente durante las primeras 4 semanas.
- Las pacientes femeninas que pueden quedar embarazadas deben acordar usar 2 formas separadas de anticonceptivos efectivos al mismo tiempo, 4 semanas antes, mientras está tomando el medicamento, y por 4 semanas después de dejar REVLIMID®.
- Los pacientes masculinos, 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.

¿Qué debo evitar mientras tomo REVLIMID®?

- **No quede embarazada mientras está tomando REVLIMID® y por 4 semanas después de dejar REVLIMID®.** Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre REVLIMID®?"
- **No amamante mientras está tomando REVLIMID®.** No sabemos si REVLIMID® pasa a su leche y daña a su bebé
- **No comparta REVLIMID® con otras personas.** Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves
- **No done sangre mientras esté tomando REVLIMID® y por 4 semanas después de dejar REVLIMID®.** Si alguien que está embarazada recibe la sangre que donó, su bebé puede estar expuesto a REVLIMID® y puede nacer con defectos congénitos.

RA
UW

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

MONTE VERDE S.A. 56
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



- **Los pacientes masculinos no deben donar esperma** mientras están tomando REVLIMID® y por 4 semanas después de dejar REVLIMID®. Si una mujer que está tratando de quedar embarazada recibe su esperma, su 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 incluyendo:**
 - defectos congénitos
 - bajo recuento de células sanguíneas y de plaquetas
 - coágulos de sangre en venas y pulmones

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

Otros efectos colaterales comunes de REVLIMID® son:

- diarrea
- prurito
- sarpullido
- fatiga

Informe al profesional de la salud acerca de cualquier efecto colateral que le moleste o que no desaparezca

Estos no son todos los efectos colaterales de REVLIMID®. Consulte al profesional de la salud o a su farmacéutico para obtener mayor información.

¿Cómo debo almacenar REVLIMID®?

Almacene REVLIMID® a temperatura no superior a 25°C.

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


Información general sobre el uso seguro y efectivo de REVLIMID®

Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en las Guías de 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.

La Guía sobre el Medicamento provee un resumen de la información más importante acerca de REVLIMID®. Si desea tener más información, hable con el profesional de la salud. Puede solicitar a su médico o farmacéutico

RAA
CJ

~


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


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327

130

información sobre REVLIMID® escrita para los profesionales de la salud. También puede comunicarse con el laboratorio farmacéutico.

¿Cuáles son los ingredientes de REVLIMID®?

Las cápsulas de REVLIMID® (lenalidomida) contienen 5 mg, 10 mg, 15 mg ó 25 mg de lenalidomida y están disponibles como cápsulas de gelatina para administración oral

Los ingredientes inactivos de las cápsulas de REVLIMID® son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Las carcasas de las cápsulas de 5 mg y 25 mg contienen 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.

Fecha de última revisión: / /

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 54.360


LABORATORIO: MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de CELGENE EUROPE LIMITED.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

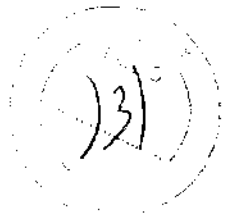
RA
LON

S


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


MONTE VERDE S.A. 58
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

2327



ELABORADO EN:

PENN PHARMACEUTICAL LIMITED, 23-24 TAFARNAUBACH
INDUSTRIAL ESTATE, TREDEGAR, GWEN, NP2 3AA, REINO UNIDO.

ó


CELGENE INTERNATIONAL SARL, ROUTE DE PERREUX, 1, 2017,
BOUDRY, SUIZA.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO:

ADIUM PHARMA S.A., RUTA 8, KM 17500, ZONA AMÉRICA, LOCAL 320,
323, 325 A, 325 B Y 326, MONTEVIDEO, REPÚBLICA ORIENTAL DEL
URUGUAY.

RA

ca


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22 539.728


MONTE VERDE S.A. 59
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA