

Ref.: MT575312/14

Reg. I.S.P. N° F-18009/10

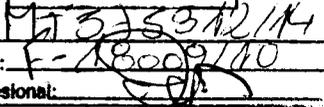
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

FOLLETO INFORMACION AL PROFESION

**REVLIMID  
LENALIDOMIDA**

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

**Venta Bajo receta médica en establecimientos tipo A**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
DEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
17 DIC 2014	
N° Ref.:	MT575312/14
N° Registro:	F-18009/10
Firma Profesional:	

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

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Las cápsulas de 5 mg contienen:

Lenalidomida.....5 mg

Excipientes: ~~lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E 171)~~ **(colocar listado cualitativo de excipientes, según fórmula vigente del registro sanitario)**

Las cápsulas de 10 mg contienen:

Lenalidomida.....10 mg

Excipientes: ~~lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), índigo carmín (E 132), óxido de hierro amarillo (E 172)~~ **(colocar listado cualitativo de excipientes, según fórmula vigente del registro sanitario)**

Las cápsulas de 15 mg contienen:

Lenalidomida.....15 mg

Excipientes: ~~lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), índigo carmín (E 132)~~ **(colocar listado cualitativo de excipientes, según fórmula vigente del registro sanitario)**

Las cápsulas de 25 mg contienen:

Lenalidomida.....25 mg

Excipientes: ~~lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E 171)~~ **(colocar listado cualitativo de excipientes, según fórmula vigente del registro sanitario)**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas, análogo de la talidomida

Código ATC: L04 AX04

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg****INDICACIONES**

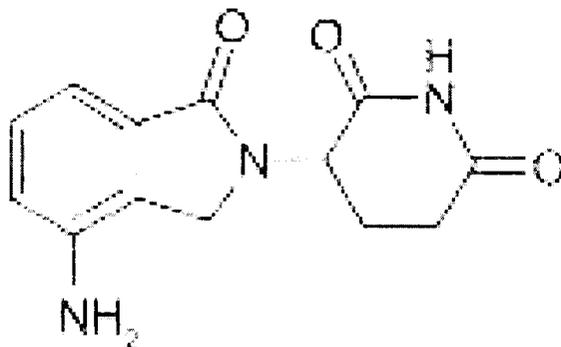
Revlimid es un antineoplásico indicado para:

- El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM), en combinación con dexametasona, que han recibido por lo menos una terapia previa.
- El tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o Intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por deleción del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.
- El tratamiento de pacientes con linfoma de células de manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib

**DESCRIPCIÓN**

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

Estructura Química de Lenalidomida



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

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

REVLIMID está disponible en cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg para administración oral. Cada cápsula contiene lenalidomida como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

microcristalina, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. La carcasa de las cápsulas de 5 mg y 25 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 10 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, óxido de hierro amarillo, y tinta negra. La carcasa de la cápsula de 15 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín, y tinta negra.

**ACCION FARMACOLÓGICA****Mecanismo de acción**

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. La lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células tumorales hematopoyéticas incluyendo mieloma múltiple, linfoma de células de manto y síndromes mielodisplásicos *in vitro* por delección del 5q. La lenalidomida provoca una demora en el crecimiento del tumor en algunos modelos de tumores hematopoyéticos no clínicos *in vivo*, que incluyen el mieloma múltiple. Las propiedades inmunomoduladoras de lenalidomida incluyen la activación de linfocitos T y de las células asesinas naturales (NK), el aumento de números de células NKT y la inhibición de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por monocitos. En las células de mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación de células y la inducción de apoptosis.

*Farmacodinamia*

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

**FARMACOCINÉTICA****Absorción**

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de dosis únicas y múltiples de REVLIMID en pacientes con MM o SMD, las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron entre 0,5 y 6 horas después de la dosis. La disposición farmacocinética de dosis únicas y múltiples de lenalidomida es lineal con los valores de AUC y  $C_{max}$  que se incrementan proporcionalmente con la dosis. La administración de dosis múltiples en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado acumulación del fármaco.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

La administración de una dosis única de 25 mg de REVLIMID con una comida rica en materia grasa en sujetos sanos reduce el grado de absorción, con una disminución aproximada del 20% en el AUC y una disminución del 50% en la  $C_{max}$ . En los ensayos clínicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de REVLIMID, el fármaco se administró sin considerar la ingesta de alimentos. REVLIMID puede administrarse con o sin alimentos.

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

**Distribución**

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

**Metabolismo y excreción**

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

La eliminación es principalmente renal. Después de la administración única por vía oral de [ $^{14}C$ ]-lenalidomida (25 mg) a sujetos sanos, aproximadamente el 90% y el 4% de la dosis radioactiva se elimina dentro de los diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radioactiva se excreta como lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas. Hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular.

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

**Efecto de la dexametasona**

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

**Poblaciones específicas:**

*Pacientes con insuficiencia renal:* Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, 5 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 57-74 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 33-46 mL/min), 6 pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 17-29 mL/min), y 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis recibieron una dosis única oral de REVLIMID de 25 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Como grupo control/comparativo, 7 sujetos sanos de edad similar con función renal normal (clearance de creatinina 83-145 mL/min) también recibieron una dosis única de REVLIMID de 25 mg por vía oral. Cuando el clearance de creatinina disminuyó de insuficiencia leve a severa, la vida media se incrementó y el aclaramiento del fármaco disminuyó linealmente. En comparación con sujetos sanos, la vida media aumentó tres veces en pacientes con insuficiencia moderada y severa, y el aclaramiento del fármaco disminuyó del 66% al 75%. Los pacientes sometidos a hemodiálisis (n=6) que recibieron una única dosis de 25 mg de lenalidomida tuvieron un aumento de 4,5 veces en la vida media y un 80% de disminución del aclaramiento del fármaco en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 40% de la dosis administrada fue eliminada del cuerpo durante una sola sesión de diálisis.

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

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

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

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

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

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

**ESTUDIOS CLÍNICOS****Mieloma Múltiple**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

terapia con dexametasona sola en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido por lo menos un tratamiento anterior. Estos estudios incluyeron a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ , creatinina sérica  $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$ , SGOT/AST o SGT/ALT en sangre  $\leq 3 \times$  límite superior de lo normal (ULN) y bilirrubina directa sérica  $\leq 2 \text{ mg/dL}$ .

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

<b>Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad - Estudios 1 y 2-</b>				
	<b>Estudio 1</b>		<b>Estudio 2</b>	
	<b>Revlimid/De x N=177</b>	<b>Placebo/De x N=176</b>	<b>Revlimid/De x N=176</b>	<b>Placebo/De x N=175</b>
<b>Características del paciente</b>				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
Min - Máx	36-86	37-85	33-84	40-82
Sexo				
Hombres	106 (60 %)	104 (59 %)	104 (59 %)	103 (59 %)
Mujeres	71 (40 %)	72 (41 %)	72 (41 %)	72 (41 %)
Raza/etnicidad				
Blanca	141 (80%)	148 (84 %)	172 (98 %)	175 (100 %)
Otra	36 (20 %)	28 (16 %)	4 (2 %)	0 (0 %)
Desempeño ECOG				
Estado 0-1	157 (89 %)	163 (95 %)	150 (85 %)	144 (82 %)
<b>Características de la enfermedad</b>				
Estadio basal de mieloma múltiple (Durie-Salmon)				
I	3 %	3 %	6 %	5 %
II	32 %	31 %	28 %	33 %
III	64 %	66 %	65 %	63 %
B2-microglobulina (mg/L)				
≤ 2,5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
<b>Número de terapias anteriores</b>				
Nro. de terapias anteriores antimieloma				
1	38 %	38 %	32 %	33 %
≥2	62 %	62 %	68 %	67 %
<b>Tipos de terapias anteriores</b>				
Transplante de célula madre	62 %	61 %	55 %	54 %
Talidomida	42 %	46 %	30 %	38 %

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Dexametasona	81 %	71 %	66 %	69 %
Bortezomib	11 %	11 %	5 %	4 %
Melfalán	33 %	31 %	56 %	52 %
Doxorubicina	55 %	51 %	56 %	57 %

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

Los análisis intermedios previamente planificados de ambos estudios mostraron que la combinación de REVLIMID/dexametasona fue significativamente superior a dexametasona sola para TTP. Los estudios fueron subsiguientemente abiertos para permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona aún en estudio recibieran tratamiento con la combinación REVLIMID/dexametasona.

Para ambos estudios, se analizaron los datos de seguimiento prolongado acerca de la sobrevida con entrecruzamientos. En el estudio 1, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC 95%: 32,9; 47,4) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 31,6 meses (IC 95%: 24,1; 40,9) en el grupo placebo/dexametasona con un cociente de riesgo de 0,79 (IC 95%: 0,605 - 1,026,  $p=0,076$  (prueba bilateral del orden logarítmico)). En el estudio 2, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC 95%: 29,9; 46,6) en el grupo REVLIMID/dexametasona y 30,8 meses (IC 95%: 23,5-40,3) en el grupo placebo/dexametasona, con un cociente de riesgo de 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

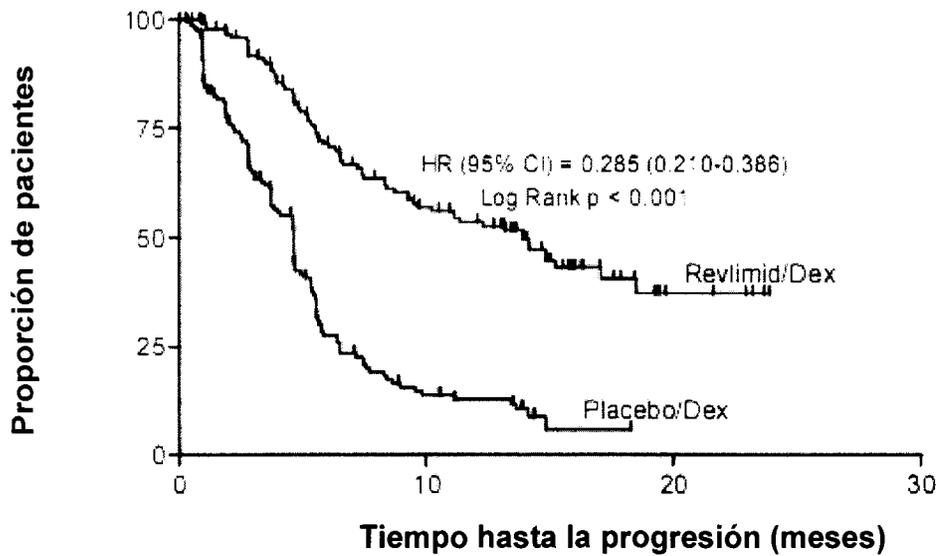
## REVLIMID CÁPSULAS 5 mg

## Resultados del TTP en el estudio 1 y en el estudio 2

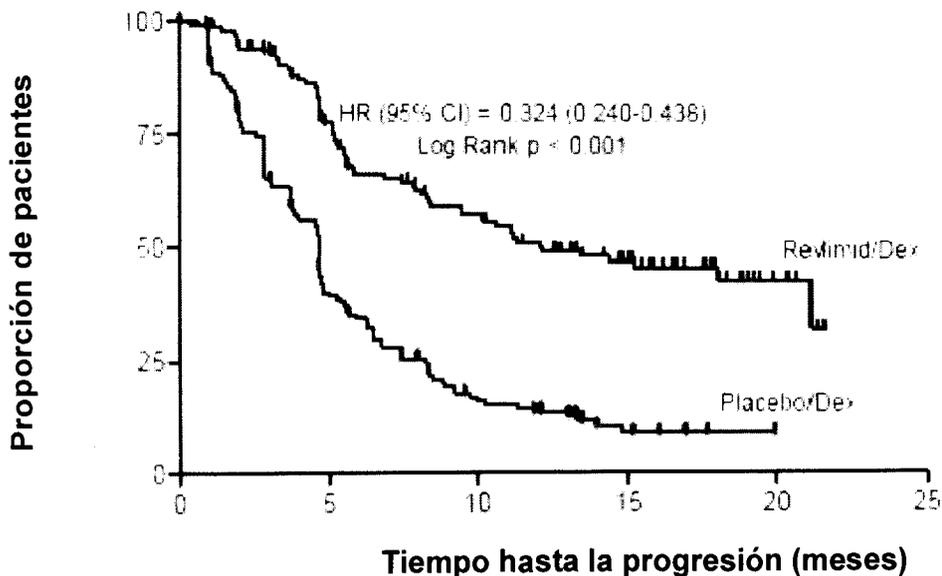
	Estudio 1		Estudio 2	
	REVLIMID/Dex x N=177	Placebo/ Dex N=176	REVLIMID/D ex N=176	Placebo/ Dex N=175
<b>TTP</b>				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
TTP mediano en meses [IC 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]
Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) [IC 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,324 [0,240; 0,438]	
Prueba del orden logarítmico valor de p 3	<0,001		<0,001	
<b>Respuesta</b>				
Respuesta completa (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Respuesta parcial (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Respuesta global n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	<0,001		<0,001	
Cociente de posibilidades [IC 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		4,72 [2,98; 7,49]	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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



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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

---

**Síndromes mielodisplásicos con anomalía citogenética por delección del 5q**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg****Características basales demográficas y relacionadas con la enfermedad en el estudio sobre SMD****Global  
(N=148)**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

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

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

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

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

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

#### *Linfoma de células de manto*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

situaciones: progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o suspensión del consentimiento.

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

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

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

<b>Características basales de la enfermedad y terapia previa contra el linfoma</b>	<b>Total de pacientes (N=134)</b>
<b>ECOG Estado funcional<sup>a</sup> – n (%)</b>	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
<b>Etapa avanzada de LCM, n (%)</b>	
III	27 (20)
IV	97 (72)
<b>Puntaje MIPI alto o intermedio<sup>b</sup>, n (%)</b>	90 (67)
<b>Carga tumoral alta<sup>c</sup>, n (%)</b>	77 (57)
<b>Enfermedad voluminosa<sup>d</sup>, n (%)</b>	44 (33)
<b>Enfermedad extranodal</b>	101 (75)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

<b>Características basales de la enfermedad y terapia previa contra el linfoma</b>	<b>Total de pacientes (N=134)</b>
<b>Número de Terapias Sistémicas Anti-Linfoma, Previas, n (%)</b>	
Mediana (rango)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
<b>Número de pacientes que recibieron un régimen previo que contenía lo siguiente, n (%):</b>	
Antraciclina/mitoxantrona	133 (99)
Ciclofosfamida	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
<b>Resistente a terapia previa con bortezomib</b>	81 (60)
<b>Resistente a la última terapia</b>	74 (55)
<b>Trasplante autólogo previo de células madre o médula ósea</b>	39 (29)

a) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

b) MIPI = MCL International Prognostic Index

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

**Resultados de respuesta en el ensayo pivotal del linfoma de células de manto**

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

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

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

**Mieloma múltiple**

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

**Otras toxicidades grados 3/4 en MM**

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

**Síndromes mielodisplásicos**

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

**Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

<b>Recuento de plaquetas</b>	
<b>Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:</b>	
<b>Si el basal es <math>\geq 100.000/\text{mcl}</math></b>	
<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a $< 50.000/\text{mcl}$ Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
<b>Si el basal es <math>&lt; 100.000/\text{mcl}</math></b>	
<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a 50% del valor basal Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcl}$ Si el basal es $< 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcl}$ -	Interrumpir tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios  Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
<b>Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:</b>	
<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
$< 30.000/\text{mcl}$ ó $< 50.000/\text{mcl}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

<b>Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:</b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
$< 500/\text{mcl}$ por $\geq 7$ días ó $< 500/\text{mcl}$ asociado con fiebre ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ) Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID  Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio (Interdiario)

**Otras toxicidades grados 3/4 en SMD**

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

*Linfoma de células de manto*

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

**Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM**

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

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

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	
<b>Neutropenia durante el tratamiento en LCM:</b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a <1000/mcL por al menos 7 días o Caen a <1.000/mcL con una temperatura asociada $\geq$ 38,5° C o Caen a <500/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma de forma semanal
Regresan a $\geq$ 1.000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos de la dosis anterior. No dosificar menos de 5 mg diarios.

**Otras toxicidades grados 3/4 en LCM**

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

**AJUSTE DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL**

**Dosis inicial para insuficiencia renal en MM, SMD o LCM**

Como REVLIMID se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a la dosis inicial para proporcionar una exposición

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

adecuada al fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes sometidos a diálisis. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de REVLIMID para pacientes con  $CL_{Cr} < 60$  mL/min. No se han estudiado los pacientes no sometidos a diálisis con clearance de creatinina menor que 11 mL/min. y los pacientes sometidos a diálisis con clearance de creatinina menor que 7 mL/min. Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) son las siguientes:

**Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en MM, SMD o LCM**

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en MM o LCM	Dosis en SMD
Insuficiencia renal moderada	$CL_{Cr}$ 30-60 mL/min	10 mg Cada 24 horas	5 mg Cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	$CL_{Cr} < 30$ mL/min (no requiere diálisis)	15 mg Cada 48 horas	<u>2,5</u> mg Cada <del>48</del> <u>24</u> horas
Enfermedad renal en etapa terminal	$CL_{Cr} < 30$ mL/min (requiere diálisis)	5 mg Una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	<u>2,5</u> mg <del>Tres veces por semana,</del> una vez al día. El día de la diálisis, administrar la dosis después de efectuada la diálisis <del>administrar la dosis después de la diálisis</del>

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

### CONTRAINDICACIONES

#### Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

en mujeres embarazadas [Ver *Recuadro de advertencias*]. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del daño potencial al feto [ver *Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales*].

**Reacciones alérgicas**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Toxicidad embrionaria y fetal**

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

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

**Pacientes femeninas en edad reproductiva:**

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

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

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [ver *Uso en poblaciones específicas*].

**Pacientes masculinos:**

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o

**Ref.: MT575312/14                      Reg. I.S.P. N° F-18009/10**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

---

sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 28 días después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma [*ver Uso en poblaciones específicas*].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

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

Debido al riesgo embrionario y fetal [*ver Uso en poblaciones específicas*], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo un Plan de Minimización de Riesgo .

Los componentes requeridos del programa son los siguientes:

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

Para mayor información acerca del programa comunicarse con Tecnofarma al teléfono 25949201 ó a la dirección electrónica: "www.tecnofarma.cl

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

Toda sospecha de exposición del feto a REVLIMID debe ser informada Laboratorios Tecnofarma al teléfono 25949201 o a la dirección electrónica: "www.tecnofarma.cl.

**Toxicidad hematológica**

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásicomielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para LCM deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer ciclo (28 días), cada 2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

semanas durante los ciclos 2-4, y luego mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis [ver *Posología y administración*].

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224 [ver *advertencias y Posología y administración*].

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

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

**Tromboembolia venosa**

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

**Aumento de mortalidad en pacientes con LLC****Limitaciones de uso**

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

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

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

**Segundas neoplasias primarias**

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

**Hepatoxicidad**

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

**Reacciones alérgicas**

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves, incluso síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID para erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

**Síndrome de lisis tumoral**

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

**Reacción de llamarada en el tumor**

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

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

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

Estudios *in vitro* demostraron que REVLIMID no es un sustrato de proteína de resistencia al cáncer de mama humano (BCRP, breast cancer resistance protein), de transportadores MRP1, MRP2 o MRP3 proteína de resistencia a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

múltiples fármacos (MRP, multidrug resistance protein), de transportadores de anión orgánico (OAT, organic anion transporters) OAT1 y OAT3, polipéptido 1B1 de transporte de anión orgánico (OATP1B1 o OATP2), transportadores de catión orgánico (OCT, organic cation transporters) OCT1 y OCT2, proteína de toxina de extrusión y múltiples fármacos (MATE, multidrug and toxin extrusion protein) MATE1, y transportadores nuevos de catión orgánico (OCTN, organic cation transporters novel) OCTN1 y OCTN2.

*In vitro*, lenalidomida es un sustrato pero no es un inhibidor de glicoproteína P (P-gp).

**Digoxina**

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

**Warfarina**

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

**Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis**

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

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés*) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embriofetalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos.

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS****Embarazo**

**Categoría X de embarazo: [Ver advertencias y contraindicaciones]**

*Resumen de riesgo*

REVLIMID puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. REVLIMID es un análogo de la talidomida.

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

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones, derive el paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Cualquier sospecha de exposición fetal a REVLIMID debe informarse al Teléfono 25949201, ó a la dirección electrónica: [www.tecnofarma.cl](http://www.tecnofarma.cl).

**Uso en madres en período de lactancia**

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

**Uso pediátrico**

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

**Uso geriátrico**

REVLIMID se ha utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (MM) en pacientes de hasta 86 años.

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

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

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

REVLIMID se ha utilizado en un ensayo clínico de linfoma de células de manto (LCM) en pacientes de hasta 83 años. De los 134 pacientes con LCM inscriptos en el ensayo de LCM, el 63 % tenía 65 años o más, mientras que el 22 % de los pacientes tenía 75 años o más. La frecuencia global de eventos adversos fue similar en pacientes de más de 65 años de edad y en pacientes más jóvenes (98 % vs. 100 %). La incidencia global de los eventos adversos de grado 3 y 4 también fue similar en estos 2 grupos de pacientes (79 % vs. 78 %, respectivamente). La frecuencia de eventos adversos fue más alta en pacientes de más de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (55 % vs. 41 %). No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes de más de 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

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

**Mujeres en edad reproductiva y hombres**

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

**Mujeres**

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

Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID. La primera prueba

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir REVLIMID. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anormalidad en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de REVLIMID durante esta evaluación.

**Hombres**

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

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

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

- Neutropenia y trombocitopenia [ver *Advertencias y precauciones*];
- Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [ver *Advertencias y precauciones*];
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC [ver *Advertencias y precauciones*];
- Segundas neoplasias primarias [ver *Advertencias y precauciones*];
- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y precauciones*];
- Reacciones alérgicas [ver *Advertencias y precauciones*];

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones*];
- Reacciones de llamarada en el tumor [ver *Advertencias y precauciones*];

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

**Experiencia de ensayos clínicos en mieloma múltiple**

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

En el grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis de REVLIMID en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de los eventos adversos y eventos adversos grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de REVLIMID/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las 3 tablas que siguen resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

<b>Reacciones adversas informadas en ≥5% de los pacientes y con una diferencia ≥2% en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona</b>		
<b>Clasificación por sistema y órgano/Término preferente</b>	<b>REVLIMID/Dex* (n = 353) n (%)</b>	<b>Placebo/Dex* (n = 350) n (%)</b>
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Neutropenia <sup>®</sup>	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia <sup>®</sup>	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia <sup>®</sup>	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,94)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea <sup>@</sup>	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas <sup>@</sup>	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos <sup>@</sup>	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal <sup>@</sup>	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipopaestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía <sup>a</sup>	23 (6,5)	13 (3,7)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
<b>Infecciones<sup>b</sup> e infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía <sup>@</sup>	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección del tracto urinario	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea <sup>c</sup>	75 (21,2)	33 (9,4)
Incremento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)
Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Trombosis venosa profunda <sup>%</sup>	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

<b>Reacciones adversas grado 3/4 informadas en <math>\geq 2\%</math> de los pacientes y con una diferencia <math>\geq 1\%</math> en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona</b>		
<b>Clasificación por sistema y órgano/Término preferente</b>	<b>REVLIMID/Dex<sup>#</sup> (n = 353) n (%)</b>	<b>Placebo/Dex<sup>#</sup> (n = 350) n (%)</b>
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Neutropenia <sup>%</sup>	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia <sup>@</sup>	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia <sup>@</sup>	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril <sup>%</sup>	8 (2,3)	0 (0,0)
<b>Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración</b>		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Trombosis venosa profunda <sup>%</sup>	29 (8,2)	12 (3,4)
<b>Infecciones<sup>b</sup> e infestaciones</b>		
Neumonía <sup>@</sup>	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección del tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Embolia pulmonar <sup>@</sup>	14 (4,0)	3 (0,9)
Distrés respiratorio <sup>@</sup>	4 (1,1)	0 (0,0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>@</sup>	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2,0)	1 (0,3)
Náuseas <sup>@</sup>	6 (1,7)	2 (0,6)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Fibrilación auricular <sup>@</sup>	13 (3,7)	4 (1,1)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>@</sup>	5 (1,4)	1 (0,3)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Mareos	7 (2,0)	3 (0,9)
<b>Trastornos oculares</b>		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
<b>Trastorno psiquiátrico</b>		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

<b>Reacciones adversas graves reportadas en <math>\geq 1\%</math> de los pacientes y con una diferencia <math>\geq 1\%</math> en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona</b>		
<b>Clasificación por sistema y órgano/Término preferente</b>	<b>REVLIMID/Dex<sup>&amp;</sup> (n = 353) n (%)</b>	<b>Placebo/Dex<sup>&amp;</sup> (n = 350) n (%)</b>
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Neutropenia febril <sup>%</sup>	6 (1,7)	0 (0,0)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Trombosis venosa profunda <sup>%</sup>	26 (7,4)	11 (3,1)
<b>Infecciones<sup>b</sup> y infestaciones</b>		
Neumonía	33 (9,3)	21 (6,0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Embolia pulmonar <sup>@</sup>	13 (3,7)	3 (0,9)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Fibrilación auricular <sup>@</sup>	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>@</sup>	5 (1,4)	0 (0,00)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Accidente cerebrovascular <sup>@</sup>	7 (2,0)	3 (0,9)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>@</sup>	6 (1,7)	2 (0,6)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de hueso	4 (1,1)	0 (0,0)

Para todas las tablas incluidas más arriba:

n = cantidad de pacientes

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

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

@ reacción adversa con muerte como resultado

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

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

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

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

Dex = dexametasona

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con REVLIMID/dexametasona fue 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con placebo/dexametasona fue 23 semanas. Esto debería considerarse cuando se compara la frecuencia de eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

**Tromboembolia venosa****Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [ver *Advertencias y precauciones*]**

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o grados 3/4 (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente. Las interrupciones debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda se informaron en proporciones comparables entre los grupos.

La embolia pulmonar se informó como una reacción adversa incluso grados 3/4 (3,7%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% en el grupo placebo/dexametasona. Las interrupciones debido a reacciones adversas vinculadas con la embolia pulmonar se informaron en proporciones comparables entre los grupos.

**Otras reacciones adversas**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

**Trastornos del sistema linfático y de la sangre:** pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune.

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

**Trastornos endocrinos:** hirsutismo.

**Trastornos oculares:** ceguera, hipertensión ocular.

**Trastornos gastrointestinales:** hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

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

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

**Trastornos del sistema nervioso:** isquemia cerebral.

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

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

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos, ronquera.

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

**Experiencia de ensayos clínicos en síndromes mielodisplásicos**

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

Los eventos adversos observados informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Le siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La tabla siguiente resume los eventos adversos que fueron informados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Resumen de eventos adversos informados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q

<b>Clasificación por sistema y órgano/ Término preferente [a]</b>	<b>10 mg general (N=148)</b>	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100,0)
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Trombocitopenia	91	(61,5)
Neutropenia	87	(58,8)
Anemia	17	(11,5)
Leucopenia	12	(8,1)
Neutropenia febril	8	(5,4)
<b>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</b>		
Prurito	62	(41,9)
Erupción cutánea	53	(35,8)
Piel seca	21	(14,2)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	12	(8,1)
Mayor transpiración	10	(6,8)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema	8	(5,4)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Nasofaringitis	34	(23,0)
Tos	29	(19,6)
Disnea	25	(16,9)
Faringitis	23	(15,5)
Epistaxis	22	(14,9)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	10	(6,8)
Bronquitis	9	(6,1)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Palpitaciones

8

(5,4)

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

La siguiente tabla resume las reacciones adversas grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los estudios de rama única realizados, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que están relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

<b>Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia<sup>[1]</sup> independientemente de la relación con el tratamiento del estudio</b>		
<b>Términos preferentes<sup>[2]</sup></b>	<b>10 mg (N=148)</b>	
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131	(88,5)
Neutropenia	79	(53,4)
Trombocitopenia	74	(50,0)
Neumonía	11	(7,4)
Erupción cutánea	10	(6,8)
Anemia	9	(6,1)
Leucopenia	8	(5,4)
Fatiga	7	(4,7)
Disnea	7	(4,7)
Dolor de espalda	7	(4,7)
Neutropenia febril	6	(4,1)
Náuseas	6	(4,1)
Diarrea	5	(3,4)
Pirexia	5	(3,4)
Sepsis	4	(2,7)
Mareos	4	(2,7)
Granulocitopenia	3	(2,0)
Dolor de tórax	3	(2,0)
Embolia pulmonar	3	(2,0)
Dificultad respiratoria	3	(2,0)
Prurito	3	(2,0)
Pancitopenia	3	(2,0)
Calambre muscular	3	(2,0)
Infección del tracto respiratorio	2	(1,4)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1,4)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

Astenia	2	(1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1,4)
Epistaxis	2	(1,4)
Hipoxia	2	(1,4)
Efusión pleural	2	(1,4)
Neumonitis	2	(1,4)
Hipertensión pulmonar	2	(1,4)
Vómitos	2	(1,4)
Aumento de la transpiración	2	(1,4)
Artralgia	2	(1,4)
Dolor en las extremidades	2	(1,4)
Dolor de cabeza	2	(1,4)
Síncope	2	(1,4)

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

<sup>[2]</sup> Los términos preferentes están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría término preferente.

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

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

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

**Trastornos del oído y del laberinto:** vértigo.

**Trastornos endocrinos:** enfermedad de Basedow.

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

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

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

**Trastornos del sistema inmune:** hipersensibilidad.

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

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

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

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

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

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

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

**Trastornos psiquiátricos:** estado de confusión.

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

---

Experiencia de ensayos clínicos en linfoma de células de manto (LCM)

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

<b>Clasificación por sistema y por órgano/Término preferente</b>	<b>Todos los EAs<sup>1</sup> (N=134) n (%)</b>	<b>EAs<sup>2</sup> grados 3/4 (N=134) n (%)</b>
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección</b>		
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Pirexia <sup>§</sup>	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia <sup>§</sup>	19 (14)	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>§</sup>	42 (31)	8 (6)
Náuseas	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos <sup>§</sup>	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominal <sup>§</sup>	13 (10)	5 (4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	18 (13)	2 (1)
Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular <sup>§</sup>	8 (6)	2 (1)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	38 (28)	1 (<1)
Disnea <sup>§</sup>	24 (18)	8 (6)
Efusión pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Insuficiencia respiratoria <sup>§</sup>	2 (1)	2 (1)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

<b>Clasificación por sistema y por órgano/Término preferente</b>	<b>Todos los EAs<sup>1</sup> (N=134) n (%)</b>	<b>EAs<sup>2</sup> grados 3/4 (N=134) n (%)</b>
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Neumonía <sup>@</sup> \$	19 (14)	12 (9)
Infección respiratoria superior	17 (13)	0
Celulitis <sup>\$</sup>	3 (2)	2 (1)
Bacteriemia <sup>\$</sup>	2 (1)	2 (1)
Sepsis estafilocócica <sup>\$</sup>	2 (1)	2 (1)
Infección del tracto urinario <sup>\$</sup>	5 (4)	2 (1)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Rash <sup>+</sup>	30 (22)	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Thrombocitopenia <sup>%</sup> \$	48 (36)	37 (28)
Anemia <sup>\$</sup>	41 (31)	15 (11)
Leucopenia <sup>\$</sup>	20 (15)	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril <sup>\$</sup>	8 (6)	8 (6)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipocalcemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación <sup>\$</sup>	10 (7)	4 (3)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Insuficiencia Renal <sup>\$</sup>	5 (4)	2 (1)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión <sup>@</sup> \$	9 (7)	4 (3)
Trombosis venosa profunda <sup>\$</sup>	5 (4)	5 (4)
<b>Neoplasias benignas, malignas o no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>		
Exacerbación tumoral	13 (10)	0
Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>\$</sup>	4 (3)	4 (3)
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Disminución de peso	17 (13)	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

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

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

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

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

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

# - Todos los términos preferentes bajo el SOC de Infecciones a excepción de infecciones raras de interés para la Salud Pública se considerará enumerado

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

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

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

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Dolor en las extremidades

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

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

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

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

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

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

**Trastornos cardiacos:** Taquicardia supraventricular.

**Experiencia poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID: condiciones alérgicas (angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de lisis tumoral y reacción de llamarada en el tumor,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

neumonitis, insuficiencia hepática (incluida la fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestática, hepatitis citolítica/colestática mixta y pruebas hepáticas anormales transitorias. Debido a que una población de tamaño incierto reporta voluntariamente estas reacciones, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco [ver *Advertencias y precauciones*].

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

**Para más información, llame a Tecnofarma al teléfono 25949201 o a la dirección electrónica: "www.tecnofarma.cl"**

**SOBREDOSIS**

No hay experiencia específica en el manejo de sobredosis de lenalidomida en pacientes pese a que, en estudios de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos hasta 150 mg y, en estudios de dosis únicas, fueron expuestos hasta 400 mg.

En estudios, la toxicidad limitada por la dosis fue básicamente hematológica. En caso de sobredosis, se aconsejan cuidados paliativos.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE AL TELÉFONO 25949201, Ó A LA DIRECCIÓN ELECTRÓNICA [www.tecnofarma.cl](http://www.tecnofarma.cl)**

**CONSERVACION**

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

~~Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C~~ **(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

Dispensar no más de un suministro para 28 días.

**PRESENTACIÓN**

**Cápsulas REVLIMID 5 mg**

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

~~Caja de 21 capsulas de 5 mg~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**Ref.: MT575312/14                      Reg. I.S.P. N° F-18009/10**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

---

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**Cápsulas REVLIMID 10 mg**

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

~~Caja de 21 capsulas de 10 mg~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**Cápsulas REVLIMID 15 mg**

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

~~Caja de 21 capsulas de 15 mg~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**Cápsulas REVLIMID 25 mg**

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

~~Caja de 21 capsulas de 25 mg~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**Fecha de última revisión: Julio 2014**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

**ELABORADO POR:**

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

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**PARA:**

~~CELGENE EUROPE LIMITED (Riverside House Riverside Walk, Windsor Berkshire, SL4 1 NA, Reino Unido.~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

Ref.: MT575312/14

Reg. I.S.P. N° F-18009/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**REVLIMID CÁPSULAS 5 mg**

---

ACONDICIONADO EN URUGUAY POR:

~~ADIUM PHARMA S.A~~

~~Ruta 8, Km 17500 Zonamerica~~

~~Montevideo Uruguay~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

DISTRIBUÍDO POR: ~~NOVOFARMA SERVICE S.A., Victor Uribe 2280,~~

~~Quilicura, Santiago, Chile~~

**(Según lo autorizado en el registro sanitario)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**