



17 de Outubro de 2011  
N/ Ref.ª: 11.10DM01115

## **Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre o risco de segundas neoplasias primárias em doentes tratados com Revlimid<sup>®</sup> (lenalidomida)**

Exmo.(a) Sr.(a) Dr.(a),

A Celgene Europe Limited, conforme acordado com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (INFARMED, I.P.) deseja informá-lo sobre os resultados da revisão efectuada pelo CHMP sobre o risco de segundas neoplasias primárias (SNP) em doentes tratados com Revlimid<sup>®</sup> (lenalidomida).

- **Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de segundas neoplasias primárias antes de se iniciar o tratamento com Revlimid<sup>®</sup>. Os médicos devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento rastreando adequadamente, de acordo com a prática clínica, a ocorrência de segundas neoplasias primárias e instituir o tratamento para o mieloma múltiplo conforme indicado.**
- **Nos ensaios clínicos em mieloma múltiplo recentemente diagnosticado (uma indicação não aprovada), observou-se que a incidência de segundas neoplasias primárias invasivas aumentou 4 vezes em doentes tratados com Revlimid<sup>®</sup> (7,0%) em comparação com o grupo de controlo (1,8%). Na indicação aprovada em doentes com mieloma múltiplo previamente tratados, observou-se também um pequeno aumento (3,98 por 100 doentes/ano no grupo tratado com lenalidomida *versus* 1,38 por 100 doentes/ano no grupo de controlo). As SNP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maior parte das SNP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos. A utilização de lenalidomida em indicações não aprovadas não é recomendada fora de ensaios clínicos.**

### **Outras informações**

Revlimid<sup>®</sup> está autorizado na União Europeia em associação com a dexametasona para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapêutica anterior. Com base numa observação de uma incidência 4 vezes mais elevada de segundas neoplasias primárias em doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado tratados com lenalidomida em comparação com o grupo de controlo, o CHMP efectuou uma revisão da relação benefício-risco de Revlimid na indicação aprovada. Foi acrescentada uma nova advertência ao RCM com o objectivo de realçar o risco de SNP. A eficácia e segurança da lenalidomida só foram estabelecidas para utilização em associação com a dexametasona para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapêutica anterior.

Os ensaios presentemente em curso com a lenalidomida como medicamento experimental continuam conforme planeado com monitorização adicional da segurança.

1/2

Celgene, Sociedade Unipessoal, Lda. - Lagoas Park, Edifício 11, 1º Andar, 2740-270 Porto Salvo, Portugal  
Tel.: + 351 210 044 300 · Fax : + 351 210 044 301  
Capital Social: EUR 10 000,00 - C.R.C. Cascais (Oeiras) nº 507 791 690  
NIPC / NIF: 507 791 690  
E-mail: [celgene.portugal@celgene.com](mailto:celgene.portugal@celgene.com)

**Contacto para notificação**

Qualquer suspeita de reacção adversa associada à utilização de Revlimid<sup>®</sup> deve ser notificada ao INFARMED IP pela via habitual, através da ficha de notificação para as reacções adversas e/ou ao departamento médico da Celgene em Portugal, através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Tel: 217987140

Fax: 217987397

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Celgene Lda.

Tel: 210044300

Fax: 210044312

E-mail: [drugsafetyportugal@celgene.com](mailto:drugsafetyportugal@celgene.com)

**Outras informações**

Se tiver qualquer questão ou necessitar de informação adicional, por favor contacte o representante local da Celgene por e-mail [celgene.portugal@celgene.com](mailto:celgene.portugal@celgene.com) ou através do telefone 210044300.

Com os melhores cumprimentos,

Isabel Boaventura

Directora Médica

Celgene Sociedade Unipessoal Lda.

**Anexo:**

Resumo das Características do Medicamento de Revlimid<sup>®</sup> (lenalidomida) revisto pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) .

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas  
Revlimid 10 mg cápsulas  
Revlimid 15 mg cápsulas  
Revlimid 25 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Revlimid 5 mg

Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.  
Excipiente: Cada cápsula contém 147 mg de lactose.

#### Revlimid 10 mg

Cada cápsula contém 10 mg de lenalidomida.  
Excipiente: Cada cápsula contém 147 mg de lactose.

#### Revlimid 15 mg

Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.  
Excipiente: Cada cápsula contém 289 mg de lactose.

#### Revlimid 25 mg

Cada cápsula contém 25 mg de lenalidomida.  
Excipiente: Cada cápsula contém 200 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Revlimid 5 mg - Cápsulas brancas, marcadas com “REV 5 mg”.

Revlimid 10 mg - Cápsulas azul-esverdeado/amarelo pálido, marcadas com “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg - Cápsulas azul pálido/brancas, marcadas com “REV 15 mg”.

Revlimid 25 mg - Cápsulas brancas, marcadas com “REV 25 mg”.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Revlimid em combinação com a dexametasona é indicado para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo (MM).

#### Administração

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, todos os dias. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, com ou sem alimentos. Se tiverem passado menos de 12 horas desde a dose em

falta, o doente pode tomar essa dose. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a dose em falta à hora habitual, o doente não deve tomar essa dose, mas a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

#### Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é de 25 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 dos ciclos repetidos de 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias nos primeiros 4 ciclos do tratamento e subsequentemente 40 mg, uma vez por dia, nos dias 1 a 4 de cada 28 dias. A dose será mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente qual a dose de dexametasona a utilizar, tendo em consideração o estado geral do doente e o estado da doença.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for  $< 1.0 \times 10^9/l$  e/ou a contagem de plaquetas forem  $< 75 \times 10^9/l$  ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for  $< 30 \times 10^9/l$ .

#### Recomendação para ajustes de dose durante o tratamento e reinício do tratamento

Os ajustes de dose, conforme resumidos em seguida, são recomendados para controlar a neutropenia ou trombocitopenia de grau 3 ou 4 ou outra toxicidade de grau 3 ou 4 considerada relacionada com a lenalidomida.

- Passos para a redução de dose*

Dose inicial	25 mg
Nível posológico 1	15 mg
Nível posológico 2	10 mg
Nível posológico 3	5 mg

- Contagem de plaquetas*

#### Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Acção Recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico 1
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico 2 ou 3), uma vez por dia. Não administre doses abaixo de 5 mg, uma vez por dia.

- Contagem absoluta de neutrófilos (CAN)*

#### Neutropenia

Quando os neutrófilos	Acção Recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando são observadas toxicidades hematológicas dependentes da dose que não a neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico 1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente abaixo de $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico

Quando os neutrófilos	Acção Recomendada
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	imediatamente abaixo (nível posológico 1, 2 ou 3) uma vez por dia. Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de factores de crescimento no controlo do doente.

#### Doentes pediátricos

Não existe experiência em crianças e adolescentes. Por esta razão, a lenalidomida não deve ser utilizada no tratamento de doentes com idades pediátricas (0-17 anos).

#### Doentes idosos

Não foram estudados os efeitos da idade na farmacocinética da lenalidomida. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 86 anos de idade (ver secção 5.1). A percentagem de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foi significativamente diferente entre os grupos tratados com lenalidomida/dexametasona e placebo/dexametasona. Não foi observada uma diferença na segurança e eficácia do medicamento entre estes doentes e doentes mais jovens, mas não se pode excluir uma maior predisposição dos indivíduos mais idosos. Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de sofrerem de redução da função renal, deve ter-se cuidado na selecção da dose e seria prudente monitorizar a função renal.

#### Utilização em doentes com compromisso da função renal

A lenalidomida é principalmente excretada pelos rins. Assim, deve ter-se cuidado na selecção da dose e aconselha-se a monitorização da função renal.

Não é necessário fazer ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira. No início da terapêutica, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com insuficiência renal moderada ou grave ou com doença renal em fase terminal.

Função renal (CLcr)	Ajustes da dose
Insuficiência renal moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg uma vez por dia*
Insuficiência renal grave ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , sem necessidade de diálise)	15 mg em dias alternados**
Doença renal em fase terminal (DRT) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , com necessidade de diálise)	5 mg uma vez por dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise

\* A dose pode ser aumentada para 15 mg uma vez por dia após 2 ciclos se o doente não estiver a responder ao tratamento e estiver a tolerar o tratamento.

\*\* A dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez por dia se o doente estiver a tolerar o tratamento.

Após iniciar-se a terapêutica com lenalidomida, as modificações subsequentes da dose de lenalidomida nos doentes com compromisso renal devem ser efectuadas com base na tolerância individual dos doentes ao tratamento, conforme descrito acima.

#### Utilização em doentes com compromisso da função hepática

A lenalidomida não foi formalmente estudada em doentes com compromisso da função hepática e não existem recomendações posológicas específicas.

### 4.3 Contra-indicações

- Mulheres grávidas.
- Mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Advertência de gravidez

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância activa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. A lenalidomida induziu em símios malformações semelhantes às descritas para a talidomida (ver secções 4.6 e 5.3). Se a lenalidomida for tomada durante a gravidez é de prever um efeito teratogénico da lenalidomida no ser humano.

Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

#### Critérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

A doente ou a parceira de um doente é considerada com potencial para engravidar a menos que cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

- idade  $\geq 50$  anos e naturalmente amenorreica durante  $\geq 1$  ano\*
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia
- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

\*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica não exclui o potencial para engravidar.

#### Orientação

A lenalidomida está contra-indicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridos todos os seguintes pontos:

- a mulher compreende o risco teratogénico previsto para o feto;
- compreende a necessidade de uma contracepção eficaz, sem interrupção, 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento;
- mesmo que uma mulher com potencial para engravidar tenha amenorreia, tem de seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas de contracepção eficaz;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;
- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, excepto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da lenalidomida.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem lenalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a lenalidomida está presente no sêmen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detectável no sêmen humano 3 dias após a interrupção do tratamento em indivíduos saudáveis (ver secção 5.2). Como precaução, todos os doentes do sexo masculino a tomarem lenalidomida têm de cumprir as seguintes condições:

- compreenderem o risco teratogénico previsto se tiverem actividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- compreenderem a necessidade de utilizarem um preservativo se tiverem actividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar.



O médico prescritor tem de certificar-se de que em mulheres com potencial para engravidar:

- a doente cumpre as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, incluindo confirmação de que possui um nível adequado de compreensão;
- a doente reconheceu as condições anteriormente mencionadas.

### Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante 4 semanas após a terapêutica com lenalidomida e mesmo em caso de interrupção da dose, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente. Se não for estabelecida uma contraceção eficaz, a doente tem de ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contraceção, para que possa ser iniciada uma contraceção.

Podem considerar-se como exemplos de métodos de contraceção adequados, os seguintes:

- Implante
- Dispositivo intra-uterino com levonorgestrel (DIU)
- Depósito de acetato de medroxiprogesterona
- Laqueação das trompas
- Relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado; a vasectomia tem de ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen
- Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel)

Devido ao aumento do risco de tromboembolia venosa em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida e dexametasona, os contraceptivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolia venosa continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contraceptivos esteróides pode ser reduzida durante o tratamento concomitante com dexametasona (ver secção 4.5).

Os implantes e os dispositivos intra-uterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infecção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

Os dispositivos intra-uterinos com cobre não são geralmente recomendados devido aos potenciais riscos de infecção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia.

### Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser efectuados testes de gravidez supervisionados por um médico com uma sensibilidade mínima de 25 mUI/ml em mulheres com potencial para engravidar, conforme descrito em seguida. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua. O teste de gravidez, a emissão da prescrição e a dispensa devem ocorrer, de preferência, no mesmo dia. A dispensa da lenalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer num prazo de 7 dias após a prescrição.

### *Antes de iniciar o tratamento*

Durante a consulta em que a lenalidomida é prescrita tem de ser efectuado um teste de gravidez supervisionado por um médico, ou nos 3 dias antes da visita ao médico prescritor, se a doente estiver a utilizar uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas. O teste tem de assegurar que a doente não está grávida quando iniciar o tratamento com lenalidomida.

### *Seguimento e fim do tratamento*

O teste de gravidez supervisionado por um médico tem de ser repetido de 4 em 4 semanas, incluindo 4 semanas após o fim do tratamento, excepto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efectuados no dia da visita da prescrição ou nos 3 dias anteriores à visita ao médico prescritor.

### Homens

A lenalidomida está presente no sêmen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e não é detectável no sêmen humano 3 dias após a interrupção do tratamento em indivíduos saudáveis (ver secção 5.2). Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem lenalidomida têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 1 semana após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contracepção.

### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

Os doentes não podem doar sangue durante a terapêutica, ou durante 1 semana a seguir à suspensão da lenalidomida.

### Materiais educativos

A fim de ajudar as doentes a evitar a exposição fetal à lenalidomida, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado fornecerá material educativo aos profissionais de saúde para reforçar as advertências sobre a teratogenicidade prevista da lenalidomida, para fornecer aconselhamento relativamente à contracepção anterior ao início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efectuar testes de gravidez. O médico tem de dar a informação completa às mulheres com potencial para engravidar e, caso apropriado, aos homens sobre o risco teratogénico previsto e sobre medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez.

### Outras advertências e precauções especiais de utilização

#### *Doenças cardiovasculares*

##### *Enfarte do miocárdio*

O enfarte do miocárdio foi notificado em doentes a receber lenalidomida, especialmente em doentes com factores de risco conhecidos. Os doentes com factores de risco conhecidos – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados, e devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os factores de risco modificáveis (exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia).

##### *Acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais*

Em doentes com mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida com dexametasona encontra-se associada a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e tromboembolismo arterial (predominantemente enfarte do miocárdio e acontecimentos vasculares cerebrais) – ver secções 4.5 e 4.8.

Consequentemente, os doentes com factores de risco conhecidos de tromboembolismo – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os factores de risco modificáveis (por ex., tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). A administração concomitante de medicamentos eritropoiéticos ou antecedentes de acontecimentos tromboembólicos também podem aumentar o risco trombótico nestes doentes. Por isso, os medicamentos eritropoiéticos ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de trombose, tais como a terapêutica hormonal de substituição, devem ser utilizados com precaução em doentes com mieloma múltiplo a tomarem lenalidomida com dexametasona. Uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl deve levar à suspensão dos medicamentos eritropoiéticos.

Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolia. Os doentes devem ser instruídos a procurarem cuidados médicos se desenvolverem sintomas tais como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Os medicamentos para a profilaxia da tromboembolia, devem ser recomendados, especialmente em doentes com factores adicionais de risco



trombótico. A decisão de estabelecer medidas profiláticas antitrombóticas deve ser tomada após a avaliação cuidada dos factores de risco subjacentes de cada doente individual.

Se o doente tiver qualquer acontecimento tromboembólico, o tratamento deve ser descontinuado e deve iniciar-se terapêutica padrão de anticoagulação. Assim que o doente estiver estabilizado com o tratamento anticoagulante e quaisquer complicações do acontecimento tromboembólico estiverem controladas, o tratamento com lenalidomida pode ser reiniciado com a dose original dependendo da avaliação do benefício em relação ao risco. O doente deve continuar a terapêutica anticoagulante durante o tratamento com lenalidomida.

#### *Neutropenia e trombocitopenia*

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo encontra-se associada a uma incidência mais elevada de neutropenia de grau 4 (5,1% em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 0,6% em doentes tratados com placebo/dexametasona; ver secção 4.8). Foram observados raramente episódios de neutropenia febril de grau 4 (0,6% em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 0,0% em doentes tratados com placebo/dexametasona; ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem imediatamente os episódios febris. Pode ser necessária uma redução da dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de factores de crescimento no controlo do doente.

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo encontra-se associada a uma incidência mais elevada de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (9,9% e 1,4%, respectivamente, em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 2,3% e 0,0% em doentes tratados com placebo/dexametasona; ver secção 4.8). Os doentes e os médicos são aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em caso de medicação concomitante susceptível de poder induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas). Pode ser necessária uma redução na dose de lenalidomida (ver secção 4.2).

Tem que se efectuar uma contagem completa das células sanguíneas, incluindo uma contagem dos leucócitos com contagem diferencial, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito no início do tratamento, todas as semanas durante as primeiras 8 semanas do tratamento com lenalidomida e a partir daí mensalmente para a monitorização de citopenias.

As toxicidades mais limitantes da dose de lenalidomida incluem neutropenia e trombocitopenia. Por isso, a co-administração da lenalidomida com outros medicamentos mielossupressores deve ser efectuada com cuidado.

#### *Compromisso da função renal*

A lenalidomida é principalmente excretada pelos rins. Assim, deve ter-se cuidado na selecção da dose e aconselha-se a monitorização da função renal em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2.).

#### *Função tiroideia*

Foram descritos casos de hipotireoidismo e deve ser considerada a monitorização da função tiroideia.

#### *Neuropatia periférica*

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Neste momento, não é possível excluir o potencial neurotóxico da lenalidomida quando usada a longo prazo.

#### *Síndrome de lise tumoral*

Como a lenalidomida apresenta uma actividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral. Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente e devem ser tomadas as precauções adequadas.

*Reacções alérgicas*

Foram comunicados casos de reacções alérgicas ou de hipersensibilidade (ver secção 4.8). Os doentes com antecedentes de reacções alérgicas durante o tratamento com talidomida devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que foi referida na literatura a existência de uma possível reacção cruzada entre a lenalidomida e a talidomida.

*Reacções cutâneas graves*

Foram comunicados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). A lenalidomida tem de ser descontinuada em caso de erupção cutânea exfoliativa ou bulhosa ou caso se suspeite de SSJ ou NET, e não deve ser retomada caso tenha sido descontinuada devido a estas reacções. A interrupção ou descontinuação da lenalidomida tem de ser considerada para outras formas de reacção cutânea dependendo da gravidade. Os doentes com antecedentes de erupção cutânea grave associada ao tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida.

*Intolerância à lactose*

As cápsulas de Revlimid contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

*Cápsulas não utilizadas*

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar este medicamento a outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas ao seu farmacêutico no final do tratamento.

*Segundas neoplasias malignas primárias*

Observou-se um aumento de segundas neoplasias malignas primárias (SNMP) em ensaios clínicos em doentes com mieloma previamente tratado que receberam lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 doentes/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 doentes/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos de mieloma múltiplo recentemente diagnosticado, observou-se que a incidência de segundas neoplasias malignas primárias aumentou 4 vezes em doentes tratados com Revlimid (7,0%) em comparação com o grupo de controlo (1,8%). Entre os casos de SNMP invasivas, observaram-se casos de leucemia mielóide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicas (SMD) e tumores sólidos em doentes tratados com Revlimid em associação com melfalano ou imediatamente após melfalano em dose elevada e transplante autólogo de células estaminais; casos de neoplasias malignas de células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados em ensaios clínicos, onde os doentes foram tratados com Revlimid no enquadramento pós-transplante autólogo de células estaminais.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP antes de se iniciar o tratamento com Revlimid. Os médicos devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento utilizando rastreio oncológico padrão para detecção da ocorrência de segundas neoplasias malignas primárias e instituir o tratamento conforme indicado.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Os medicamentos eritropoiéticos ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de trombose, tais como a terapêutica hormonal de substituição, devem ser utilizados com precaução em doentes com mieloma múltiplo sob tratamento com lenalidomida e dexametasona (ver secções 4.4 e 4.8).

*Contraceptivos orais*

Não foram realizados estudos de interacção com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em

monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afecte outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Resultados de estudos *in vitro* do metabolismo humano indicaram que a lenalidomida não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, sugerindo que seja improvável que a administração da lenalidomida com medicamentos que inibam as enzimas do citocromo P450 resulte em interacções medicamentosas metabólicas no Homem. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A.

#### Varfarina

A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não teve qualquer efeito na farmacocinética de dose única de R- e S-varfarina. A co-administração de uma dose única de 25 mg de varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da lenalidomida. Contudo, não se sabe se existe uma interacção durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e o seu efeito sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

#### Digoxina

A administração concomitante com lenalidomida 10 mg/dia aumentou a exposição plasmática da digoxina (0,5 mg, dose única) em 14% com um IC (intervalo de confiança) de 90% [0,52%-28,2%]. Desconhece-se se o efeito será diferente na situação terapêutica (doses mais altas de lenalidomida e tratamento concomitante com dexametasona). Assim, a monitorização da concentração da digoxina é aconselhável durante o tratamento com lenalidomida.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez (ver também secções 4.3 e 4.4)

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância activa teratogénica humana conhecida, que causa malformações congénitas graves com perigo de vida.

A lenalidomida induziu em símios malformações semelhantes às descritas para a talidomida (ver secção 5.3). Por isso, é de prever um efeito teratogénico da lenalidomida e a lenalidomida está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método de contracepção eficaz. Se ocorrer uma gravidez numa mulher tratada com lenalidomida, o tratamento tem de ser interrompido e a doente tem de ser encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente que esteja a tomar lenalidomida, recomenda-se que esta seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

A lenalidomida está presente no sêmen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e não é detectável no sêmen humano 3 dias após a interrupção do tratamento em indivíduos saudáveis (ver secção 5.2). Como precaução, e tendo em consideração populações especiais com períodos de eliminação prolongados como, por exemplo, no compromisso renal, todos os doentes do sexo masculino a tomarem lenalidomida têm de utilizar preservativos durante o tratamento, durante a interrupção da dose e durante 1 semana após a cessação do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar contracepção.

#### Aleitamento

Desconhece-se se a lenalidomida é excretada no leite materno. Assim, a amamentação deverá ser suspensa durante a terapêutica com lenalidomida.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A lenalidomida pode ter uma influência reduzida ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram descritas fadiga, tonturas, sonolência e visão desfocada com a utilização de lenalidomida. Recomenda-se, por isso, precaução ao conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### a. Resumo do perfil de segurança em doentes com mieloma múltiplo

Em dois estudos de fase III controlados com placebo, 353 doentes com mieloma múltiplo foram expostos à combinação de lenalidomida/dexametasona e 351 à combinação de placebo/dexametasona. A duração mediana da exposição ao tratamento do estudo foi significativamente mais longa (44,0 semanas) no grupo tratado com lenalidomida/dexametasona comparativamente à do tratado com placebo/dexametasona (23,1 semanas). A diferença foi justificada por uma taxa inferior de suspensão do tratamento do estudo devido a uma progressão mais baixa da doença nos doentes expostos a lenalidomida/dexametasona (39,7%) do que nos doentes com placebo/dexametasona (70,4%).

325 (92%) dos doentes no grupo de lenalidomida/dexametasona sentiram pelo menos uma reacção adversa comparativamente a 288 (82%) no grupo de placebo/dexametasona.

As reacções adversas mais graves foram:

- Tromboembolia venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) (ver secção 4.4).
- Neutropenia de grau 4 (ver secção 4.4)

As reacções adversas observadas com maior frequência que ocorreram com uma frequência significativamente maior no grupo de lenalidomida/dexametasona comparativamente ao grupo de placebo/dexametasona foram neutropenia (39,4%), fadiga (27,2%), astenia (17,6%), obstipação (23,5%), câibras musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarreia (14,2%) e erupção cutânea (10,2%).

As reacções adversas observadas em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo notificações isoladas); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### b. Resumo tabelado das reacções adversas

A tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos durante os estudos principais. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços da lenalidomida/dexametasona *versus* os braços do placebo/dexametasona nos estudos principais (ver secção 5.1).

**Tabela 1: Reacções adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida**

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
---	---------------------------	------------------------------



<b>Classes de sistemas de órgãos / termo preferido</b>	<b>Todas as RAM / Frequência</b>	<b>RAM de Grau 3-4 / Frequência</b>
<b>Infecções e infestações</b>	<b>Muito frequentes</b> Pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores <b>Frequentes</b> Sépsis, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), sinusite	<b>Frequentes</b> Pneumonia, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas)
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>	<b>Pouco frequentes</b> Carcinoma <del>das células</del> <del>basais</del> basocelular Carcinoma espinocelular <sup>^*</sup>	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<b>Muito frequentes</b> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenias <sup>^</sup> , anemia, doença hemorrágica <sup>^</sup> , leucopenias <b>Frequentes</b> Pancitopenia <b>Pouco frequentes</b> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<b>Muito frequentes</b> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenias <sup>^</sup> , leucopenias <b>Frequentes</b> Neutropenia febril, anemia <b>Pouco frequentes</b> Hipercoagulação, coagulopatia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b>Pouco frequentes</b> Hipersensibilidade <sup>^</sup>	
<b>Doenças endócrinas</b>	<b>Frequentes</b> Hipotireoidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<b>Muito frequentes</b> Hipocalemia, perda de apetite <b>Frequentes</b> Hipomagnesemia, hipocalcemia, desidratação	<b>Frequentes</b> Hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<b>Pouco frequentes</b> Perda da libido	<b>Frequentes</b> Depressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<b>Muito frequentes</b> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <b>Frequentes</b> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<b>Frequentes</b> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <b>Pouco frequentes</b> Hemorragia intracraniana <sup>^</sup> , acidente isquêmico transitório, isquemia cerebral
<b>Afecções oculares</b>	<b>Muito frequentes</b> Visão desfocada <b>Frequentes</b> Acuidade visual reduzida, cataratas	<b>Frequentes</b> Cataratas <b>Pouco frequentes</b> Cegueira
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>	<b>Frequentes</b> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
<b>Cardiopatias</b>	<b>Frequentes</b> Fibrilhação auricular, bradicardia <b>Pouco frequentes</b> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<b>Frequentes</b> Enfarte do miocárdio <sup>^</sup> , fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia

<b>Classes de sistemas de órgãos / termo preferido</b>	<b>Todas as RAM / Frequência</b>	<b>RAM de Grau 3-4 / Frequência</b>
<b>Vasculopatias</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^</p> <p><b>Frequentes</b> Hipotensão, hipertensão, equimose^</p>	<p><b>Muito frequentes</b> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos</p>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Dispneia, nasofaringite, faringite, bronquite, epistaxe^</p>	<p><b>Frequentes</b> Dificuldade respiratória</p>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Obstipação, diarreia, náuseas, vômitos</p> <p><b>Frequentes</b> Hemorragia do tracto gastrintestinal (incluindo hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, dor abdominal, boca seca, estomatite, disfagia</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Colite, tiifite</p>	<p><b>Frequentes</b> Diarreia, obstipação, náuseas</p>
<b>Afecções hepatobiliares</b>	<p><b>Frequentes</b> Alteração das provas de função hepática</p>	<p><b>Frequentes</b> Alteração das provas de função hepática</p>
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Erupção cutânea</p> <p><b>Frequentes</b> Urticária, hiperidrose, pele seca, prurido, hiperpigmentação cutânea, eczema</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Descoloração cutânea, reacção de fotosensibilidade</p>	<p><b>Frequentes</b> Erupção cutânea</p>
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<p><b>Muito frequentes</b> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos</p> <p><b>Frequentes</b> Edema das articulações</p>	<p><b>Frequentes</b> Fraqueza muscular, dor óssea</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Edema das articulações</p>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<p><b>Frequentes</b> Hematuria^, retenção urinária, incontinência urinária</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Síndrome de Fanconi adquirida</p>	<p><b>Frequentes</b> Insuficiência renal</p> <p><b>Pouco frequentes</b> Necrose tubular renal</p>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<p><b>Frequentes</b> Disfunção erétil</p>	



Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b>Muito frequentes</b> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <b>Frequentes</b> Dor no peito, letargia	<b>Frequentes</b> Fadiga
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	<b>Frequentes</b> Contusão^	

^Ver secção 4.8c.

Para além das reacções adversas medicamentosas identificadas nos estudos principais, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos durante a experiência pós-comercialização.

**Tabela 2: Resumo das reacções adversas medicamentosas identificadas com base nos dados da experiência pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida**

Classes de sistemas de órgãos	Reacções / frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	<u>Raros</u> : Síndrome de lise tumoral
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Desconhecido</u> : Pneumonia intersticial
Doenças gastrointestinais	<u>Desconhecido</u> : Pancreatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Pouco frequentes</u> : Angioedema <u>Raros</u> : Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólise epidérmica tóxica^

^Ver secção 4.8c

c. Descrição de reacções adversas seleccionadas

Teratogenicidade

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância activa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. A lenalidomida induziu em símios malformações semelhantes às descritas para a talidomida (ver secções 4.6 e 5.3). Se a lenalidomida for tomada durante a gravidez é de prever um efeito teratogénico da lenalidomida no ser humano.

Neutropenia e trombocitopenia

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo encontra-se associada a uma incidência mais elevada de neutropenia de grau 4 (5,1% em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 0,6% em doentes tratados com placebo/dexametasona). Foram observados raramente episódios de neutropenia febril de grau 4 (0,6% em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 0,0% em doentes tratados com placebo/dexametasona).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo encontra-se associada a uma incidência mais elevada de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (9,9% e 1,4%, respectivamente, em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona comparativamente a 2,3% e 0,0% em doentes tratados com placebo/dexametasona).

Tromboembolismo venoso

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo encontra-se associada a um risco aumentado de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar (EP) (ver

secção 4.5). A administração concomitante de medicamentos eritropoiéticos ou antecedentes de TVP também podem aumentar o risco trombótico nestes doentes.

#### Enfarte do miocárdio

O enfarte do miocárdio foi notificado em doentes a receber lenalidomida, especialmente em doentes com factores de risco conhecidos.

#### Doenças hemorrágicas

As doenças hemorrágicas encontram-se listadas em diversas classes de sistemas de órgãos: Doenças do sangue e do sistema linfático; doenças do sistema nervoso (hemorragia intracraniana); doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (epistaxe); doenças gastrointestinais (hemorragia gengival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); doenças renais e urinárias (hematúria); complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (contusão) e vasculopatias (equimose).

#### Reacções alérgicas

Foram comunicados casos de reacções alérgicas ou de hipersensibilidade. Foi referida na literatura a existência de uma possível reacção cruzada entre a lenalidomida e a talidomida.

#### Reacções cutâneas graves

Foram comunicados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). Os doentes com antecedentes de erupção cutânea grave associada ao tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida.

#### Segundas neoplasias malignas primárias

\*Em ensaios clínicos em doentes com mieloma previamente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com o grupo de controlo, incluindo principalmente carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares.

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência específica no controlo da sobredosagem da lenalidomida em doentes com mieloma múltiplo, apesar de em estudos efectuados com doses escalonadas alguns doentes terem sido expostos até 150 mg e em estudos de dose única alguns doentes terem sido expostos até 400 mg. A toxicidade limitante da dose nestes estudos foi essencialmente hematológica. Em caso de sobredosagem, aconselham-se cuidados de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agente imunomodulador. Código ATC: L04 AX04.

O mecanismo de acção da lenalidomida inclui propriedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais de MM e aquelas com deleções no cromossoma 5), aumenta a imunidade mediada por células T e células NK (*Natural Killer cells*) e aumenta o número de células NKT, inibe a angiogénese mediante o bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de microvasos, aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- $\alpha$  e IL-6) pelos monócitos.

#### Ensaio clínico

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em dois estudos multicêntricos de fase III, aleatorizados, de dupla ocultação, controlados por placebo e com grupo paralelo (MM-009 e MM-010), da terapêutica com lenalidomida mais dexametasona versus dexametasona em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo previamente tratados. Dos 353 doentes nos estudos MM-009 e MM-

010 que receberam lenalidomida/dexametasona, 45,6% tinham idade igual ou superior a 65 anos. Dos 704 doentes avaliados nos estudos MM-009 e MM-010, 44,6% tinham idade igual ou superior a 65 anos.

Em ambos os estudos, os doentes no grupo de lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaram 25 mg de lenalidomida oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 e uma cápsula de placebo correspondente, uma vez ao dia, nos dias 22 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes no grupo de placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaram 1 cápsula de placebo nos dias 1 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes de ambos os grupos de tratamento tomaram 40 mg de dexametasona oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias durante os primeiros 4 ciclos da terapêutica. A dose de dexametasona foi reduzida para 40 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 28 dias após os primeiros 4 ciclos de terapêutica. Em ambos os estudos, o tratamento devia prolongar-se até à progressão da doença. Em ambos os estudos foram autorizados ajustes de dose com base nos resultados clínicos e laboratoriais.

O objectivo primário da eficácia em ambos os estudos foi o tempo até à progressão (*Time to Progression*, TTP). No total foram avaliados 353 doentes no estudo MM-009: 177 no grupo de lenalidomida/dexametasona e 176 no grupo de placebo/dexametasona e, no total, foram avaliados 351 doentes no estudo MM-010: 176 no grupo de lenalidomida/dexametasona e 175 no grupo de placebo/dexametasona.

Em ambos os estudos, as características demográficas e relacionadas com a doença, de início do estudo, foram comparáveis entre os grupos de lenalidomida/dexametasona e de placebo/dexametasona. Ambas as populações de doentes apresentavam uma idade mediana de 63 anos, com uma relação de homens para mulheres comparável. O índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número e o tipo de terapêuticas anteriores.

Análises interinas pré-planeadas de ambos os estudos, demonstraram que lenalidomida/dexametasona tinha significado estatístico superior ( $p < 0,00001$ ) à dexametasona em monoterapia no objectivo primário da eficácia, TTP (duração mediana do seguimento de 98,0 semanas). As taxas de resposta completa e de resposta global no braço de lenalidomida/dexametasona também foram significativamente mais elevadas do que no braço de placebo/dexametasona em ambos os estudos. Os resultados destas análises conduziram subsequentemente a uma desocultação em ambos os estudos, a fim de permitir aos doentes no grupo de placebo/dexametasona receberem tratamento com a combinação de lenalidomida/dexametasona.

Uma análise da eficácia de seguimento prolongado foi realizada com um seguimento mediano de 130,7 semanas. A tabela 1 resume os resultados das análises de seguimento da eficácia do conjunto dos estudos MM-009 e MM-010.

Nesta análise conjunta de seguimento prolongado, o TTP mediano foi de 60,1 semanas (IC de 95%: 44,3; 73,1) em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona ( $n = 353$ ) *versus* 20,1 semanas (IC de 95%: 17,7; 20,3) em doentes tratados com placebo/dexametasona ( $n = 351$ ). A sobrevivência sem progressão mediana foi de 48,1 semanas (IC de 95%: 36,4; 62,1) em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona *versus* 20,0 semanas (IC de 95%: 16,1; 20,1) em doentes tratados com placebo/dexametasona. A duração mediana do tratamento foi de 44,0 semanas (mín.: 0,1; máx.: 254,9) com lenalidomida/dexametasona e de 23,1 semanas (mín.: 0,3; máx.: 238,1) com placebo/dexametasona. As taxas de resposta completa (RC), resposta parcial (RP) e resposta global (RC+RP) no braço de lenalidomida/dexametasona mantiveram-se significativamente mais elevadas que no braço de placebo/dexametasona em ambos os estudos. A sobrevivência global mediana na análise conjunta de seguimento prolongado dos estudos é de 164,3 semanas (IC de 95%: 145,1; 192,6) em doentes tratados com lenalidomida/dexametasona *versus* 136,4 semanas (IC de 95%: 113,1; 161,7) em doentes tratados com placebo/dexametasona. Apesar do facto de 170 dos 351 doentes randomizados para receber placebo/dexametasona terem recebido lenalidomida após progressão da doença ou após desocultação dos estudos, a análise conjunta da sobrevivência global demonstrou uma

vantagem de sobrevivência estatisticamente significativa da lenalidomida/dexametasona relativamente a placebo/dexametasona (*Razão de causalidade* = 0,833; IC de 95% = [0,687; 1,009],  $p = 0,045$ ).

**Tabela 1: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (datas limite 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respectivamente)**

Objectivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
<b>Tempo até ao acontecimento</b>			<b>Razão de causalidade [IC de 95%], valor <math>p^a</math></b>
Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] $p \leq 0,001$
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p \leq 0,001$
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas Taxa de sobrevivência global após 1 ano	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] $p = 0,045$
<b>Taxa de resposta</b>			<b>Razão de probabilidades [IC de 95%], valor <math>p^b</math></b>
Resposta global [n, %] Resposta completa [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], $p < 0,001$ 6,08 [3,13; 11,80], $p < 0,001$

a: Teste de *log rank* bilateral comparando curvas de sobrevivência entre grupos de tratamento

b: Teste do Chi-quadrado bilateral corrigido para a continuidade

### **Estudos exploratórios**

Um estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto foi realizado em 445 doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida / dexametasona em dose baixa e 223 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida / dexametasona na dose convencional. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida / dexametasona na dose convencional receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos dias 1 a 21, de 28 em 28 dias, mais dexametasona 40 mg/dia nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20, de 28 em 28 dias, durante os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida / dexametasona em dose baixa receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos dias 1 a 21, de 28 em 28 dias, mais dexametasona em dose baixa, 40 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22, de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida / dexametasona em dose baixa, 20 doentes (9,1%) tiveram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida / dexametasona na dose convencional.

Numa análise *post-hoc*, observou-se uma mortalidade mais baixa de 6,8% (15/220) no braço da lenalidomida / dexametasona em dose baixa em comparação com 19,3% (43/223) no braço da lenalidomida / dexametasona na dose convencional, na população de doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado com um seguimento médio de 72,3 semanas.

Contudo, havendo um seguimento maior, a diferença na sobrevida global a favor da dexametasona em doses baixas tende a diminuir.

Tendo em consideração que a população de doentes difere da indicação autorizada, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A lenalidomida possui um átomo de carbono assimétrico e pode, assim, existir nas formas opticamente activas S(-) e R(+). A lenalidomida é produzida como mistura racémica. A lenalidomida é geralmente mais solúvel em solventes orgânicos, mas apresenta a maior solubilidade na solução-tampão HCl 0,1N.

### Absorção

Em voluntários saudáveis em jejum a lenalidomida é rapidamente absorvida após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem entre 0,5 e 2 horas pós-dose. A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva de concentração/tempo (AUC) aumentam proporcionalmente com os aumentos da dose tanto em doentes, como em voluntários saudáveis. A dosagem múltipla não provoca uma acumulação acentuada do fármaco. No plasma, a disponibilidade sistémica relativa dos estereoisómeros S e R da lenalidomida é de, aproximadamente, 56% e 44%, respectivamente.

A co-administração com uma refeição de elevado teor de gorduras e altamente calórica em voluntários saudáveis reduz a extensão de absorção, resultando numa diminuição de aproximadamente 20% da área sob a curva de concentração/tempo (AUC) e numa diminuição de 50% da  $C_{max}$  plasmática. Contudo, nos principais ensaios de registo do mieloma múltiplo nos quais se estabeleceu a eficácia e segurança da lenalidomida, o fármaco foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

### Distribuição

A ligação *in vitro* de ( $^{14}$ C)-lenalidomida às proteínas plasmáticas foi baixa com uma ligação média às proteínas plasmáticas de 23% e 29% em doentes com mieloma múltiplo e em voluntários saudáveis, respectivamente.

A lenalidomida está presente no sêmen humano (<0,01% da dose) após administração de 25 mg/dia e o fármaco não é detectável no sêmen humano de um indivíduo saudável 3 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

### Metabolismo e excreção

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A.

A maior parte da lenalidomida é eliminada através da excreção renal. A contribuição da excreção renal para a depuração total em indivíduos com função renal normal foi de 90%, com 4% da lenalidomida eliminada nas fezes.

A lenalidomida é fracamente metabolizada já que 82% da dose é excretada inalterada na urina. A hidroxilenalidomida e N-acetil-lenalidomida representam 4,59% e 1,83% da dose excretada, respectivamente. A depuração renal da lenalidomida excede a taxa de filtração glomerular e, portanto, é activamente secretada pelo menos até um certo grau.

Nas doses recomendadas (5 a 25 mg/dia), a semi-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas em voluntários saudáveis e em doentes com mieloma múltiplo.

Análises de farmacocinética em doentes com compromisso da função renal indicaram que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total do medicamento diminui proporcionalmente, resultando num aumento na AUC. O tempo de semi-vida da lenalidomida aumentou de aproximadamente 3,5 horas em indivíduos com uma depuração da creatinina > 50 ml/min para mais de 9 horas em indivíduos com função renal reduzida < 50 ml/min. Contudo, o compromisso da função renal não alterou a absorção oral da lenalidomida. A  $C_{max}$  foi similar entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso da função renal. Os ajustes de dose recomendados em doentes com compromisso da função renal são descritos na secção 4.2.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de desenvolvimento embriofetal foi conduzido em símios aos quais foi administrada lenalidomida em doses desde 0,5 mg/kg/dia até 4 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicam que a lenalidomida induziu malformações externas incluindo ânus imperfurado e malformações das extremidades superiores e inferiores (extremidades curvas, encurtadas, malformadas, com rotação incorrecta e/ou com uma parte ausente, oligo e/ou polidactilia) na descendência de símios fêmeas que receberam o fármaco durante a gravidez. Também se observaram diversos efeitos viscerais (descoloração, focos vermelhos em diferentes órgãos, uma pequena massa incolor acima da válvula auriculo-ventricular, vesícula biliar de pequenas dimensões, malformação do diafragma) em fetos individuais.

A lenalidomida tem um potencial para toxicidade aguda; doses letais mínimas após a administração oral foram de > 2000 mg/kg/dia em roedores. A administração oral repetida de 75, 150 e 300 mg/kg/dia a ratos, até 26 semanas, produziu um aumento reversível relacionado com o tratamento, na mineralização da pélvis renal em todas as 3 doses, sendo mais notório nas fêmeas. A concentração do medicamento em que não se observam reacções adversas (*no observed adverse effect level*, *NOAEL*) foi considerada inferior a 75 mg/kg/dia e é aproximadamente 25 vezes maior que a exposição humana diária com base na exposição AUC. A administração oral repetida de 4 e 6 mg/kg/dia em macacos até às 20 semanas produziu mortalidade e uma toxicidade significativa (perda de peso acentuada, diminuição da contagem dos glóbulos vermelhos e glóbulos brancos e da contagem de plaquetas, hemorragia de múltiplos órgãos, inflamação do tracto gastrointestinal, atrofia linfóide e da medula óssea). A administração oral repetida de 1 e 2 mg/dia a macacos durante 1 ano produziu alterações reversíveis nas linhagens celulares da medula óssea, diminuição ligeira na relação mielóide:eritróide e atrofia tímica. Foi observada diminuição moderada da contagem de glóbulos brancos com 1 mg/kg/dia, correspondendo a aproximadamente a mesma dose em seres humanos, baseada na comparação das AUC.

Estudos de mutagenicidade *in vitro* (mutação bacteriana, linfócitos humanos, linfoma do ratinho, transformação de células embrionárias de hamster sírio) e *in vivo* (teste do micronúcleo em ratos) não revelaram efeitos relacionados com o fármaco, quer a nível genético ou cromossómico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com lenalidomida.

Foram realizados previamente estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento de coelhos. Nestes estudos foram administrados a coelhos 3, 10 e 20 mg/kg/dia oralmente. Com 10 e 20 mg/kg/dia foi observada a ausência do lobo intermédio do pulmão, com dependência da dose e com 20 mg/kg/dia foram observados rins deslocados. Apesar de terem sido observados com doses maternotóxicas, estes podem ser atribuíveis a um efeito directo. Também foram observadas alterações nos tecidos moles e esqueléticos dos fetos com 10 e 20 mg/kg/dia



## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Revlimid 5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Lactose, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Estearato de magnésio  
Invólucro da cápsula: Gelatina, Dióxido de titânio (E171)  
Tinta da impressão: Goma laca, Propilenoglicol, Óxido de ferro negro (E172), Hidróxido de potássio

#### Revlimid 10 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Lactose, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Estearato de magnésio  
Invólucro da cápsula: Gelatina, Dióxido de titânio (E171), Indigotina (E132), Óxido de ferro amarelo (E172)  
Tinta da impressão: Goma laca, Propilenoglicol, Óxido de ferro negro (E172), Hidróxido de potássio

#### Revlimid 15 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Lactose, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Estearato de magnésio  
Invólucro da cápsula: Gelatina, Dióxido de titânio (E171), Indigotina (E132)  
Tinta da impressão: Goma laca, Propilenoglicol, Óxido de ferro negro (E172), Hidróxido de potássio

#### Revlimid 25 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Lactose, Celulose microcristalina, Croscarmellose sódica, Estearato de magnésio  
Invólucro da cápsula: Gelatina, Dióxido de titânio (E171)  
Tinta da impressão: Goma laca, Propilenoglicol, Óxido de ferro negro (E172), Hidróxido de potássio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são fornecidas em embalagens de cartão. Cada embalagem contém três blisters em cloreto de polivinilo (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / alumínio, contendo cada um sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Revlimid 5 mg - EU/1/07/391/001  
Revlimid 10 mg - EU/1/07/391/002  
Revlimid 15 mg - EU/1/07/391/003  
Revlimid 25 mg - EU/1/07/391/004

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

14/06/2007

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

1. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar os detalhes de um sistema de distribuição controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:
  - antes do lançamento, todos os médicos que tencionem prescrever Revlimid, e todos os farmacêuticos que possam dispensar Revlimid, recebam uma comunicação como descrita abaixo.
  - antes de prescrever Revlimid é fornecido, a todos os profissionais de saúde um conjunto de informação contendo o seguinte:
    - kit educativo do profissional de saúde
    - brochuras educativas para os doentes
    - livro do doente
    - resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo e rotulagem
2. O titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e posto em prática antes da introdução no mercado do produto.
3. O titular da AIM deve acordar o texto final da comunicação directa ao profissional de saúde e os conteúdos do conjunto de informações para o médico com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro e garantir que os documentos contêm os elementos-chave como descrito abaixo.
4. O titular da AIM deve acordar com a implementação do sistema do livro do doente em cada Estado Membro.
5. O titular da AIM deve também acordar com as Autoridades Nacionais Competentes antes do lançamento do produto:
  - a viabilidade de colher dados detalhados relativos à indicação, de forma a monitorizar de perto o uso em indicações não aprovadas (uso *off-label*) em território nacional
  - a implementação de medidas nacionais para avaliar a eficiência e concordância com o PPG.

### **Elementos-chave a ser incluídos**

#### **Comunicação directa ao profissional de saúde**

A comunicação directa ao profissional de saúde deverá consistir em duas partes:

- um texto nuclear como acordado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).
- requisitos nacionais específicos acordados com as Autoridades Nacionais Competentes em relação a:
  - distribuição do produto
  - garantir que todas as medidas apropriadas foram tomadas antes da dispensa de Revlimid

#### **Kit educativo do profissional de saúde**

O kit educativo do profissional de saúde deve conter os elementos seguintes:

- conhecimento breve sobre a lenalidomida e as suas indicações autorizadas
- posologia
- a necessidade de evitar exposição fetal devido à teratogenicidade da lenalidomida em animais e ao efeito teratogénico previsto da lenalidomida no ser humano incluindo um resumo dos resultados do estudo CC-5013-TOX-004
- obrigações dos profissionais de saúde relativamente à prescrição de Revlimid
  - necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes
  - os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Revlimid
  - necessidade de fornecer aos doentes a brochura educativa e o livro do doente apropriados
- Conselhos de segurança importantes para todos os doentes
  - descrição e procedimento em caso de neutropenia e trombocitopenia incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos
  - descrição e procedimento em caso de risco tromboembólico incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização
  - uso em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal
  - destruição de medicamentos não utilizados
  - procedimentos específicos locais para o país, para uma receita de Revlimid ser dispensada
  - descrição do risco de hipotireoidismo
  - explicação do risco desconhecido de neuropatia na utilização a longo prazo
- Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar
  - algoritmo para a implementação do PPG
  - definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e acções que o médico deve tomar se tiver dúvidas
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
  - a necessidade de evitar exposição fetal
  - descrição do PPG
  - necessidade de contracepção adequada (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e definição de contracepção adequada
  - regime de teste de gravidez
    - conselho sobre testes adequados
    - antes de iniciar o tratamento
    - durante o tratamento, consoante o método de contracepção
    - após terminar o tratamento
  - necessidade de parar de tomar Revlimid imediatamente se houver suspeita de gravidez
  - necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
  - a necessidade de evitar exposição fetal
  - a necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
    - durante o tratamento com Revlimid
    - durante uma semana após a última dose
  - que se a sua parceira engravidar enquanto ele está a tomar Revlimid ou pouco tempo após ele parar de tomar Revlimid, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
  - instruções para parar de tomar Revlimid imediatamente se houver suspeita de gravidez
  - necessidade de consultar com um médico especializado ou com experiência em lidar com teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
  - detalhes do contacto local para notificar alguma suspeita de gravidez
  - formulário de notificação de gravidez

- Check list para os médicos para garantir que os doentes receberam orientações apropriadas em relação ao tratamento, aos métodos contraceptivos e à prevenção da gravidez, apropriadas para o seu sexo e estado de potencial para engravidar
- Formulários de notificação de reacções adversas

### **Brochuras educativas para os doentes**

As brochuras educativas para os doentes devem ser de 3 tipos:

- brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar e para os seus parceiros
- brochura para doentes do sexo feminino que não têm potencial para engravidar
- brochura para doentes do sexo masculino

Todas as brochuras para doentes devem conter os elementos seguintes:

- que a lenalidomida é teratogénica em animais e prevê-se que seja teratogénica no ser humano
- que Revlimid pode causar neutropenia e trombocitopenia e a necessidade de análises regulares ao sangue
- descrição do livro do doente e da sua necessidade
- destruição de medicamentos não utilizados
- procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma receita de Revlimid ser dispensada
- que o doente não deve dar Revlimid a nenhuma outra pessoa
- que o doente não pode doar sangue
- que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer reacções adversas

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

#### **Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar**

- a necessidade de evitar exposição fetal
- descrição do PPG
- necessidade de usar contracepção adequada e definição de contracepção adequada
- regime de teste de gravidez
  - antes de iniciar o tratamento
  - durante o tratamento, de 4 em 4 semanas, excepto no caso de laqueação das trompas confirmada
  - após terminar o tratamento
- a necessidade de parar de tomar Revlimid imediatamente se houver suspeita de gravidez
- a necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez

#### **Brochura para doentes do sexo masculino**

- a necessidade de evitar exposição fetal
- a necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
  - durante o tratamento com Revlimid
  - durante uma semana após a última dose
- que se a sua parceira engravidar deve informar imediatamente o médico que o trata

### **Livro do doente**

O livro do doente deve conter os elementos seguintes:

- verificação de que houve orientação apropriada
- documentação do status do potencial para engravidar
- datas e resultados dos testes de gravidez

### **• OUTRAS CONDIÇÕES**

#### Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

#### Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 160.0 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias antes de ser atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.