

N/Ref.^a: 12.11DMI500

Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre o risco de afeções hepáticas associadas à utilização de Revlimid® (lenalidomida), no contexto de outros fatores de risco.

Caro Profissional de Saúde,

A Celgene, 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 dados importantes de segurança após uma revisão recente do medicamento Revlimid® (lenalidomida).

Resumo

- Em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em associação com dexametasona foram notificados alguns casos graves de lesões hepáticas, incluindo casos que resultaram em morte: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestática e hepatite citolítica/colestática mista.
- A lenalidomida é excretada pelos rins. É importante ajustar a dose de lenalidomida em doentes com compromisso da função renal a fim de evitar níveis plasmáticos elevados que podem aumentar o risco de efeitos secundários mais graves hematológicos ou de hepatotoxicidade.
- Os mecanismos de hepatotoxicidade grave induzida por medicamentos continuam desconhecidos e os fatores de risco podem ser doença hepática viral pré-existente, níveis iniciais das enzimas hepáticas elevados e, possivelmente, tratamento com antibióticos.
- Recomenda-se monitorização da função hepática, especialmente quando existem antecedentes de, ou infeção viral hepática concomitante, ou quando a lenalidomida é associada a medicamentos conhecidos por estarem relacionados com disfunção hepática como o paracetamol.

Informação adicional sobre acontecimentos relacionados com afeções hepáticas

Uma revisão da segurança de afeções hepáticas da base de dados de farmacovigilância da Celgene desde 26 de dezembro de 2011, observou uma taxa global de afeções hepáticas de 0,67% na população exposta à lenalidomida. Estas notificações foram principalmente de exames complementares de diagnóstico, sinais e sintomas relacionados com o fígado. A taxa de notificação de insuficiência, fibrose e cirrose hepáticas, colestase e icterícia assim como de hepatite não infecciosa foi baixa. Ocorreram alguns casos que resultaram em morte, a maioria dos quais complicados por doença maligna avançada, doença hepática anterior ou ativa e comorbilidades múltiplas. Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia continuam desconhecidos, embora não se possa excluir uma relação causal entre a lenalidomida e afeções hepáticas.

As comorbilidades e outros fatores de risco que possam ter contribuído para as afeções hepáticas incluem antecedentes de afeções hepáticas e renais ou de infeção hepática simultânea, ou medicações concomitantes conhecidas por causarem disfunção hepática grave como o paracetamol.



A lenalidomida é excretada pelos rins. É importante ajustar a dose em doentes com compromisso da função renal a fim de evitar níveis plasmáticos elevados que podem aumentar o risco de efeitos secundários mais graves hematológicos ou de hepatotoxicidade. Recomenda-se monitorização da função hepática, especialmente quando existem antecedentes ou infeção viral hepática concomitante, ou quando a lenalidomida é associada a medicamentos conhecidos por estarem relacionados com disfunção hepática.

A atualização da informação no Resumo das Características do Medicamento (RCM) foi acordada com as Autoridades Competentes da UE.

Contacto para notificação

Qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de Revlimid® deve ser notificada ao INFARMED IP, através do Formulário *online* do Portal RAM disponível no *site* do INFARMED, I.P., em: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.
Tel: 217987140
Fax: 217987397
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Celgene Lda.
Tel: 210044300
Fax: 210044312
E-mail: drugsafetyportugal@celgene.com

Outras informações

Se tiver quaisquer dúvidas ou necessitar de mais informações, queira contactar o representante local da Celgene por e-mail celgene.portugal@celgene.com ou através do telefone 210044300.

Com os melhores cumprimentos,

Isabel Boaventura
Directora Médica
Celgene Sociedade Unipessoal Lda.

Anexo:

Cópia do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Revlimid® (lenalidomida) com alterações destacadas.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas
Revlimid 5 mg cápsulas
Revlimid 7,5 mg cápsulas
Revlimid 10 mg cápsulas
Revlimid 15 mg cápsulas
Revlimid 25 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Revlimid 2,5 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 2,5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 73,5 mg de lactose anidra.

Revlimid 5 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 147 mg de lactose anidra.

Revlimid 7,5 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 7,5 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 144,5 mg de lactose anidra.

Revlimid 10 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 10 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 294 mg de lactose anidra.

Revlimid 15 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 289 mg de lactose anidra.

Revlimid 25 mg cápsulas:
Cada cápsula contém 25 mg de lenalidomida.
Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 200 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Revlimid 2,5 mg cápsulas: Cápsulas azuis esverdeadas/brancas, marcadas com “REV 2.5 mg”.

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

Revlimid 7,5 mg cápsulas: Cápsulas amarelo pálido/brancas, marcadas com “REV 7.5 mg”.

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

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

Revlimid 25 mg cápsulas: 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 adultos 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).

Posologia

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	Ação 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	Ação 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

Quando os neutrófilos	Ação Recomendada
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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico 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 fatores de crescimento no controlo do doente.

Populações Especiais

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Revlimid em crianças com 0 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População Idosa

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 seleção da dose e seria prudente monitorizar a função renal.

Doentes com compromisso renal

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

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

Função renal (CLcr)	Ajustes da dose
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg uma vez por dia*
Compromisso 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 efetuadas com base na tolerância individual dos doentes ao tratamento, conforme descrito acima.

Doentes com afeção hepática

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

Modo de 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.

4.3 Contraindicações

- 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 ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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 ativa 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 ≥ 50 anos e naturalmente amenorreica durante ≥ 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 contraindicada 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 contraceção 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 contraceção eficaz;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- 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 medidas contraceptivas 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, exceto 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 detetável 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 atividade sexual com uma mulher grávida ou uma mulher com potencial para engravidar;
- compreenderem a necessidade de utilizarem um preservativo se tiverem atividade 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 intrauterino 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 intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infeção na altura da inserção e hemorragia vaginal irregular. Devem considerar-se antibióticos profiláticos, particularmente em doentes com neutropenia.

Os dispositivos intrauterinos com cobre não são geralmente recomendados devido aos potenciais riscos de infeção 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 efetuados 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 efetuado 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, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada. Estes testes de gravidez devem ser efetuados 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 detetável 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 contraceção.

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 contraceção anterior ao início da terapêutica e para fornecer orientação sobre a necessidade de efetuar 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 fatores de risco conhecidos. Os doentes com fatores de risco conhecidos – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados, e devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores 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 fatores de risco conhecidos de tromboembolismo – incluindo trombose anterior – devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser tomadas medidas para tentar minimizar todos os fatores 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 fatores adicionais de risco trombótico. A decisão de estabelecer medidas profiláticas antitrombóticas deve ser tomada após a avaliação cuidadosa dos fatores 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 fatores 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%, respetivamente, 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 suscetível 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 efetuar 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 efetuada com cuidado.

Compromisso renal

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

Função tireoideia

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

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 atividade 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.

Reações alérgicas

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

Reações 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 reações. A interrupção ou descontinuação da lenalidomida tem de ser considerada para outras formas de reação 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 mieloide 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 deteção da ocorrência de SNMP e instituir o tratamento conforme indicado.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em associação com dexametasona: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestática e hepatite citolítica/colestática mista. Os mecanismos de hepatotoxicidade severa induzida por medicamentos continuam desconhecidos embora, em alguns casos, a doença hepática viral pré-existente, níveis iniciais das enzimas hepáticas elevados e, possivelmente, tratamento com antibióticos possam constituir factores de risco.

As alterações das provas da função hepática, notificadas frequentemente, foram geralmente assintomáticas e reversíveis após interrupção do tratamento. Assim que os parâmetros tiverem regressado aos valores iniciais, pode considerar-se o tratamento numa dose mais baixa.

A lenalidomida é excretada pelos rins. É importante ajustar a dose em doentes com compromisso renal a fim de evitar níveis plasmáticos que podem aumentar o risco de intensificação dos efeitos secundários hematológicos ou de hepatotoxicidade. Recomenda-se monitorização da função hepática, especialmente quando existem antecedentes ou infeção viral hepática concomitante, ou quando a lenalidomida é associada a medicamentos conhecidos por estarem relacionados com disfunção hepática.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 interação 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 afete 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).

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 interação 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.

Outras interações medicamentosas

A co-administração da lenalidomida, um substrato da glicoproteína-P (P-gp), com inibidores conhecidos da P-gp (ciclosporina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, quinidina, verapamilo)

pode aumentar os seus níveis plasmáticos e, consequentemente, a sua toxicidade. Se esta associação tiver de ser administrada, os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto à ocorrência de efeitos secundários.

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 interações medicamentosas metabólicas no Homem. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibitório sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método de contraceção 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 detetável 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 contraceção.

Gravidez

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa 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).

Amamentação

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

Fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos com doses de lenalidomida até 5000 mg/kg (600 vezes a dose humana de 10 mg por área de superfície corporal) não produziu efeitos adversos sobre a fertilidade, nem toxicidade parental.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A lenalidomida tem 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

Resumo do perfil de segurança

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.

As reações adversas mais graves foram:

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

As reações adversas observadas com maior frequência que ocorreram com lenalidomida no conjunto dos ensaios clínicos de mieloma múltiplo (MM-009 e MM-010) foram fadiga (43,9%), neutropenia (42,2%), obstipação (40,5%), diarreia (38,5%), câibras musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) e erupção cutânea (21,2%).

Lista tabulada das reações adversas

As reações 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 ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos e dados pós-comercialização 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
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores <u>Frequentes</u> Sépsis, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular ^{^*}	<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral [†]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenias [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, anemia <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Hipocalcemia, perda de apetite <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, desidratação	<u>Frequentes</u> Hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <u>Frequentes</u> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<u>Frequentes</u> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <u>Pouco frequentes</u> Hemorragia intracraniana [^] , acidente isquémico transitório, isquémia cerebral
Afeções oculares	<u>Muito frequentes</u> Visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida, cataratas	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio [^] , fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
Vasculopatias	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose [^]	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] <u>Pouco frequentes</u> Isquémia, isquémia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, nasofaringite, faringite, bronquite, epistaxe [^]	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória <u>Desconhecidos</u> Pneumonite intersticial [‡]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Obstipação, diarreia, náuseas, vômitos <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, dor abdominal, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, náuseas <u>Desconhecidos</u> Pancreatite [†]
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> <u>Insuficiência hepática</u> [^] <u>Desconhecido</u> <u>Insuficiência hepática aguda</u> ^{^†} , <u>hepatite tóxica</u> [^] , <u>hepatite citolítica</u> ^{^†} , <u>hepatite colestática</u> ^{^†} , <u>hepatite citolítica/colestática mista</u> ^{^†}	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> <u>Insuficiência hepática</u> [^] <u>Desconhecido</u> <u>Insuficiência hepática aguda</u> ^{^†} , <u>hepatite tóxica</u> ^{^†}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, prurido, hiperpigmentação cutânea, eczema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea <u>Pouco frequentes</u> Angioedema [†] <u>Raros</u> Síndrome Stevens-Johnson ^{^†} Necrose epidérmica tóxica ^{^†}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos <u>Frequentes</u> Edema das articulações	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Frequentes</u> Hematúria [^] , retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Frequentes</u> Insuficiência renal <u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	

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

[^]Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

[‡]relatórios de dados de pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Teratogenicidade

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa 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%, respetivamente, 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 fatores 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 retal); doenças renais e urinárias (hematúria); complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (contusão) e vasculopatias (equimose).

Reações alérgicas

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

Reações cutâneas graves

Foram comunicados casos de síndrome de SSJ e 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.

Afeções hepáticas

Foram notificadas as seguintes afeções hepáticas (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência específica no controlo da sobredosagem da lenalidomida em doentes com mieloma múltiplo, apesar de em estudos efetuados 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.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação 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 para 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- α e IL-6) pelos monócitos.

Eficácia e segurança clínicas

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 objetivo 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 objetivo 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 fato 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, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
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 ≤ 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 ≤ 0,001
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Taxa de sobrevivência global após 1 ano	82%	75%	
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^b
Resposta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Resposta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	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.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentar os resultados de estudos com Revlimid em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A lenalidomida possui um átomo de carbono assimétrico e pode, assim, existir nas formas opticamente ativas 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%, respetivamente.

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, respetivamente.

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

Biotransformação e eliminação

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, respetivamente. A depuração renal da lenalidomida excede a taxa de filtração glomerular e, portanto, é ativamente 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 renal não alterou a absorção oral da lenalidomida. A C_{max} foi similar entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso 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 embrionário 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 incorreta 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 reações 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 trato 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 rato, 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 materno-tóxicas, estes podem ser atribuíveis a um efeito direto. 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 2,5 mg cápsulas:

Conteúdo da cápsula: Lactose anidra; 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 5 mg cápsulas:

Conteúdo da cápsula: Lactose anidra; 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 7,5 mg cápsulas:

Conteúdo da cápsula: Lactose anidra; Celulose microcristalina; Croscarmellose sódica; Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula: Gelatina; Dióxido de titânio (E171); Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta da impressão: Goma laca; Propilenoglicol; Óxido de ferro negro (E172); Hidróxido de potássio

Revlimid 10 mg cápsulas:

Conteúdo da cápsula: Lactose anidra; 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 anidra; 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 anidra; 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

Blisters em cloreto de polivinilo (PVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / alumínio.

Embalagem de 21 cápsulas.

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 2,5 mg cápsulas: EU/1/07/391/005
Revlimid 5 mg cápsulas: EU/1/07/391/001
Revlimid 7,5 mg cápsulas: EU/1/07/391/006
Revlimid 10 mg cápsulas: EU/1/07/391/002
Revlimid 15 mg cápsulas: EU/1/07/391/003
Revlimid 25 mg cápsulas: EU/1/07/391/004

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007
Data da primeira renovação: 14 de junho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.