



N/Ref.ª 13.06DM01620

11 de junho de 2013

**Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre a lenalidomida, Revlimid®**

Caro Profissional de Saúde:

A Celgene Europe Ltd., conforme acordado com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P, gostaria de o informar sobre aspetos importantes da utilização clínica de Revlimid® (lenalidomida) que foi recentemente aprovado para:

- o tratamento de doentes com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas (SMD) de baixo risco ou de risco intermédio 1 associada a uma anomalia citogenética por deleção de 5q isolada quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas.

Revlimid® (lenalidomida), em combinação com dexametasona, está também aprovado para:

- o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.

**Plano de Gestão do Risco**

Tendo em conta o risco teratogénico de Revlimid® e o seu perfil de segurança (i.e., mielossupressão, acontecimentos tromboembólicos, risco de progressão para leucemia mieloide aguda) foram solicitadas, pelas autoridades competentes, medidas de minimização de risco que se encontram em curso. Estas incluem, em particular, um programa de prevenção da gravidez, atividades para monitorizar os riscos associados a Revlimid® e a disponibilização de informação e materiais educacionais a profissionais de saúde e a doentes.

Página 1 de 10

### **Progressão para leucemia mieloide aguda em doentes com SMD de baixo risco e risco intermédio 1**

- Um ensaio clínico demonstrou um risco aumentado de progressão para leucemia mieloide aguda em doentes dependentes de transfusão e que apresentavam citogenética complexa no início do estudo em comparação com doentes que apresentavam uma anomalia Del (5q) isolada. O risco cumulativo, estimado aos 2 anos, de progressão para leucemia mieloide aguda foi de 13,8% em doentes com uma anomalia Del (5q) isolada comparativamente com 17,3% em doentes com Del (5q) e uma anomalia citogenética adicional e 38,6% em doentes com um cariótipo complexo. A relação benefício/risco para o Revlimid® quando a SMD se encontra associada a Del (5q) e a uma citogenética complexa é desconhecida. Como tal, o tratamento com Revlimid® é limitado a doentes com uma anomalia citogenética 5q isolada sem anomalias citogenéticas adicionais, cujo risco de progressão para leucemia mieloide aguda seja considerado baixo.
- Para recolher dados de segurança relativamente à utilização de Revlimid®, em doentes com SMD, foi acordado com o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA a necessidade de realizar um Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS). As questões específicas de segurança incluem a progressão para leucemia mieloide aguda e os fatores de risco associados a esta progressão. O recrutamento para o PASS deverá ser realizado aquando da primeira prescrição de lenalidomida para SMD. Informação mais concreta sobre a implementação deste estudo a nível nacional será comunicada assim que estiver acordada com as autoridades competentes.

### **Programa de Prevenção da Gravidez**

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, a qual é uma substância ativa teratogénica em humanos conhecida. Um estudo de desenvolvimento embriofetal realizado em animais indicou que a lenalidomida induziu malformações (membros encurtados, dedos, pulsos e/ou caudas curvas, oligo e/ou polidactilia) na descendência de símios fêmeas que receberam o fármaco durante a gravidez. A talidomida provocou tipos de malformações semelhantes no mesmo estudo. Estes resultados demonstram que a lenalidomida é teratogénica em animais, de uma forma semelhante à talidomida, e é expectável que seja teratogénica em seres humanos.

**A lenalidomida está assim contraindicada durante a gravidez.**

**Está também contraindicada em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez da lenalidomida.**

Gostaríamos de chamar a sua atenção para as condições do Programa de Prevenção da Gravidez que têm de ser cumpridas para este grupo específico de doentes.

**Todas as mulheres com potencial para engravidar têm de:**

- Receber aconselhamento sobre a teratogenicidade prevista da lenalidomida e a necessidade de evitar a gravidez
- Utilizar um método de contraceção eficaz durante 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica, durante quaisquer interrupções da dose e durante 4 semanas após o fim da terapêutica, a menos que a doente se comprometa a manter uma abstinência absoluta e contínua confirmada mensalmente.
- Ser submetidas a um teste de gravidez, supervisionado por um médico, após a utilização de uma contraceção eficaz há, pelo menos, 4 semanas, em intervalos de 4 semanas durante a terapêutica e 4 semanas após esta ter terminado. Esta exigência inclui mulheres com potencial para engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua.
- 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 sémen
  - Pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (i.e. desogestrel).

Devido ao aumento do risco de tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida e dexametasona, **os contraceptivos orais combinados não são recomendados.**

Idealmente, o teste de gravidez, a prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. **A dispensa da lenalidomida deve ocorrer num prazo máximo de 7 dias após a prescrição.**

A secção 4.4 do RCM em anexo fornece orientações adicionais relativamente à definição de mulher com potencial para engravidar, aconselhamento, contraceção eficaz e teste de gravidez.

Os profissionais de saúde, potenciais prescritores do medicamento Revlimid<sup>®</sup>, recebem um kit denominado “Plano de Gestão de Risco da lenalidomida” com os seguintes materiais:

- RCM do Revlimid<sup>®</sup>.
- Informação sobre a lenalidomida para Profissionais de Saúde, que contém os seguintes anexos:
  - Listas de aconselhamento específicas para cada grupo de risco de doentes:
    - mulheres com potencial para engravidar
    - mulheres sem potencial para engravidar
    - doentes do sexo masculino
  - Folha de Notificação de eventos adversos
  - Folha de Notificação de Gravidez
- Livro do Doente para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar
- Livro do Doente para doentes do sexo feminino sem potencial para engravidar
- Livro do Doente para doentes do sexo masculino

Se ocorrer uma gravidez numa doente sua 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. Deve também comunicar à Celgene Lda. e ao INFARMED, I.P. qualquer caso de gravidez que venha a ocorrer. A Folha de Notificação de Gravidez da Celgene encontra-se disponível no kit do profissional de saúde acima referido.

### **Homens**

A lenalidomida é excretada no sêmen humano. Como tal, **os doentes do sexo masculino devem utilizar preservativo** (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia) durante o tratamento, durante qualquer 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 métodos contraceptivos eficazes.

Se ocorrer uma gravidez na parceira de um doente do sexo masculino a tomar lenalidomida, recomenda-se que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento. Deve

Página 4 de 10

também comunicar à Celgene Lda. e ao INFARMED, I.P. qualquer caso de gravidez que venha a ocorrer. Relembramos que a Folha de Notificação de Gravidez da Celgene está disponível no kit do profissional de saúde acima referido.

### **Todos os doentes**

Os doentes devem ser instruídos a não disponibilizar a lenalidomida 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 após a suspensão da lenalidomida.

### **Mielossupressão**

As principais toxicidades limitantes da dose de lenalidomida são a neutropenia e a trombocitopenia.

**Deve ser efetuado um hemograma completo, incluindo contagem de glóbulos brancos e contagem diferencial, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, no início do tratamento, semanalmente durante as primeiras 8 semanas do tratamento e, depois, mensalmente.**

A Secção 4.2 do RCM em anexo fornece orientações relativamente à redução da dose.

Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento.

**A coadministração de lenalidomida com outros mielossupressores deve ser efetuada com precaução.**

### **Em doentes com mieloma múltiplo**

Nos estudos principais de Fase III ocorreu neutropenia de grau 4 em 5,1% dos doentes no braço de lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,6% no braço de placebo/dexametasona.

No entanto, episódios de neutropenia febril de grau 4 foram observados de forma pouco frequente (0,6% no braço de lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,0% no braço de placebo/dexametasona).

Nos doentes tratados com lenalidomida/dexametasona ocorreu trombocitopenia de grau 3 e 4 em 9,9% e 1,4%, respetivamente, em comparação com 2,3% e 0,0% nos doentes tratados com placebo/dexametasona.

### Em doentes com síndromes mielodisplásicas

Num ensaio clínico de fase III em doentes com SMD, a lenalidomida foi associada a uma incidência mais elevada de neutropenia de grau 3 ou 4 em comparação com placebo (74,6% nos doentes tratados com lenalidomida comparativamente com 14,9% dos doentes em placebo).

Observaram-se episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 2,2% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 0,0% dos doentes em placebo. A lenalidomida está associada a uma incidência mais elevada de trombocitopenia de grau 3 ou 4 (37% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 1,5% dos doentes em placebo).

### 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 e arterial** (predominantemente trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais).

Uma revisão dos acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATAs) registados na base de dados de farmacovigilância da Celgene até 26 de dezembro de 2009 mostrou um total de 493 notificações medicamente confirmadas de ATAs. A frequência global de notificações de ATAs foi de 0,5%, sendo a maioria dos ATAs relativos a episódios cardíacos (65,7%, principalmente enfartes do miocárdio com 319 notificações). Assim, não pode ser excluída uma relação causal entre a lenalidomida e os ATAs. No entanto, permanecem por determinar possíveis explicações e fatores de predisposição e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do enfarte do miocárdio permanecem desconhecidos.

A utilização de tromboprofilaxia não foi documentada na maioria dos doentes com acontecimentos tromboembólicos arteriais (>60%) e venosos (>80%), enquanto que os fatores de risco foram identificados na maioria dos doentes com um acontecimento tromboembólicos medicamente confirmado.

**Em doentes com síndromes mielodisplásicas, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a risco de tromboembolismo venoso** (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar), mas em menor extensão do que em doentes com mieloma múltiplo.

**Deve ser recomendado tratamento antitrombótico profilático**, especialmente em doentes com fatores adicionais de risco trombótico. **Se o doente tiver qualquer acontecimento tromboembólico, o tratamento deve ser descontinuado e 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.

A secção 4.4 do RCM em anexo fornece informação adicional sobre riscos específicos da lenalidomida.

#### **Dosagem inicial em doentes com compromisso renal**

A lenalidomida é principalmente excretada pelos rins.

**No início da terapêutica, as doses devem ser reduzidas em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 50 ml/min.**

A secção 4.2 do RCM em anexo fornece orientação sobre a dose inicial em doentes com compromisso renal.

#### **Hipotireoidismo**

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, a qual 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, pode ocorrer 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 notificados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade. **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 notificados 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 deve 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.**

#### **Afecções hepáticas**

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em associação com dexametasona: insuficiência hepática aguda e colestase, hepatite citolítica, hepatite citolítica/colestática mista e hepatite tóxica. Os mecanismos de hepatotoxicidade grave 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 fatores 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.**

#### **Segundas neoplasias primárias**

Observou-se um aumento de segundas neoplasias primárias (SNP) 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 SNP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNP invasivas consistiu em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos de mieloma múltiplo recentemente diagnosticado observou-se que a incidência de SNP aumentou 4 vezes em doentes tratados com Revlimid® (7,0%) em comparação com o grupo de controlo (1,8%). Entre os casos de SNP invasivas, observaram-se casos de leucemia mieloide aguda, 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 SNP antes de se iniciar o tratamento com Revlimid®. Os médicos devem avaliar cuidadosamente os doentes antes e durante o tratamento, utilizando rastreio oncológico habitual para deteção da ocorrência de SNP e instituir o tratamento conforme indicado.**

#### **Dádiva de sangue**

Os doentes não podem doar sangue durante a terapêutica ou durante 1 semana a seguir à suspensão do tratamento com Revlimid®.

#### **Contactos para notificação**

Qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de Revlimid® deve ser notificada ao INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. ou à Celgene Lda. através dos seguintes contactos:

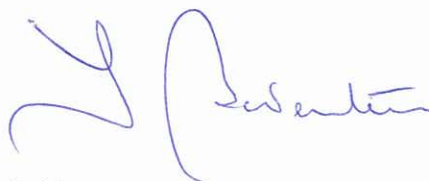
INFARMED, I.P.  
Formulário *online* do Portal RAM disponível no  
*site* do INFARMED, I.P. em:  
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou para  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Tel: 217987140/41  
Fax: 217987397  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Celgene Lda.  
Tel: 210044300  
Fax: 210044312  
E-mail:  
[drugsafetyportugal@celgene.com](mailto:drugsafetyportugal@celgene.com)

**Ponto de Contacto do Titular da AIM**

Se tiver qualquer questão, necessitar de informação adicional ou pretender requisitar um kit com os materiais educacionais denominado “*Plano de Gestão de Risco da lenalidomida*”, 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  
Diretora Médica  
Celgene Sociedade Unipessoal Lda.

**Anexo:**

Resumo das Características do Medicamento atualizado sobre o medicamento Revlimid® com alterações destacadas (este documento contém referência apenas às dosagens comercializadas em Portugal: 5mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg).

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas  
Revlimid 10 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Revlimid 5 mg cápsulas: Cápsulas brancas, marcadas com “REV 5 mg”.  
Revlimid 10 mg cápsulas: Cápsulas azul-esverdeado/amarelo pálido, marcadas com “REV 10 mg”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Mieloma múltiplo

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.

#### Síndromes mielodisplásicas

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio 1 associadas a uma anomalia citogenética por deleção de 5q isolada quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Revlimid deve ser supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas (ver secção 4.4, cariótipo). O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de médicos com experiência no tratamento de mieloma múltiplo (MM).

#### Posologia

#### Mieloma múltiplo

##### 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 <u>-1</u>	15 mg
Nível posológico <u>-2</u>	10 mg
Nível posológico <u>-3</u>	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 <u>-1</u>
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 <u>-2</u> ou <u>-3</u> ), 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
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
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico <u>-1</u> , <u>-2</u> ou <u>-3</u> ) 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.

### Síndromes mielodisplásicas

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se as contagens absolutas de neutrófilos (CAN) forem  $< 0,5 \times 10^9/l$  e/ou as contagens de plaquetas forem  $< 25 \times 10^9/l$ .

#### Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 10 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose será mantida ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4).

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

Os ajustes de dose, a seguir resumidos, 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

<u>Dose inicial</u>	<u>10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias</u>
<u>Nível posológico -1</u>	<u>5,0 mg uma vez por dia nos dias 1-28 de ciclos de 28 dias</u>
<u>Nível posológico -2</u>	<u>2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-28 de ciclos de 28 dias</u>
<u>Nível posológico -3</u>	<u>2,5 mg em dias alternados dos dias 1-28 de ciclos de 28 dias</u>

No caso de doentes aos quais se administraram inicialmente doses de 10 mg e que tiveram trombocitopenia ou neutropenia:

#### • Trombocitopenia

<u>Quando as plaquetas</u>	<u>Ação recomendada</u>
<u>Diminuem para <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math></u>	<u>Interromper o tratamento com lenalidomida</u>
<u>Regressam a <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> - <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> em pelo menos 2 ocasiões durante <math>\geq 7</math> dias ou quando a contagem de plaquetas recupera para <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> em qualquer altura</u>	<u>Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1, -2 ou -3)</u>

#### • Neutropenia

<u>Quando os neutrófilos</u>	<u>Ação recomendada</u>
<u>Diminuem para <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></u>	<u>Interromper o tratamento com lenalidomida</u>
<u>Regressam a <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math></u>	<u>Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1, -2 ou -3)</u>

#### No caso de doentes com outras toxicidades

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas relacionadas com a lenalidomida, parar o tratamento e reiniciar no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade se tiver resolvido para grau  $\leq 2$  dependendo do critério do médico.

A interrupção ou descontinuação da lenalidomida deve ser considerada em reações cutâneas de grau 2 ou 3. A lenalidomida tem de ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica, e não deve ser reiniciada após descontinuação devido a estas reações.

#### Descontinuação de lenalidomida

Os doentes sem pelo menos uma resposta eritroide mínima nos 4 meses após o início da terapêutica, demonstrada por uma diminuição pelo menos de 50% da necessidade de transfusões ou, se não transfundidos, por um aumento da hemoglobina de 1 g/dl, devem descontinuar o tratamento com lenalidomida.

### 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 e em doentes com síndromes mielodisplásicas até aos 95 anos de idade (ver secção 5.1).

A percentagem de doentes com mieloma múltiplo 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.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida não foi observada uma diferença global na segurança e eficácia do medicamento entre os doentes com mais de 65 anos e doentes mais jovens.

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 e mieloma múltiplo ou síndromes mielodisplásicas. 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.

- Mieloma múltiplo

<b>Função renal (CLcr)</b>	<b>Ajustes da dose</b> (Dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias)
Compromisso renal moderado ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg uma vez por dia <sup>1</sup>
Compromisso renal grave ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , sem necessidade de diálise)	7,5 mg uma vez por dia <sup>2,3</sup> 15 mg em dias alternados <sup>3</sup>



Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise)	5 mg uma vez por dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.
---	---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

<sup>3</sup> 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.

• Síndromes mielodisplásicas

<u>Função renal (CLcr)</u>	<u>Ajuste da dose</u>	
<u>Compromisso renal moderado</u> ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	<u>Dose inicial</u>	<u>5 mg uma vez por dia</u> (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	<u>Nível posológico -1</u>	<u>2,5 mg uma vez por dia</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	<u>Nível posológico -2</u>	<u>2,5 mg em dias alternados</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
<u>Compromisso renal grave</u> (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	<u>Dose inicial</u>	<u>2,5 mg uma vez por dia</u> (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	<u>Nível posológico -1</u>	<u>2,5 mg em dias alternados</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	<u>Nível posológico -2</u>	<u>2,5 mg duas vezes por semana</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
<u>Doença renal em fase terminal (DRT)</u> (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise)  <u>Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.</u>	<u>Dose inicial</u>	<u>2,5 mg uma vez por dia</u> (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias)
	<u>Nível posológico -1</u>	<u>2,5 mg em dias alternados</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	<u>Nível posológico -2</u>	<u>2,5 mg duas vezes por semana</u> (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

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  $\geq 50$  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 [ou durante o aleitamento](#) 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 que não utiliza métodos contraceptivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia), durante o tratamento e durante 1 semana após interrupções da dose e/ou suspensão do tratamento.
- Compreenderem que se a parceira engravidar enquanto estiverem a tomar Revlimid ou pouco tempo após terem parado de tomar Revlimid, devem informar imediatamente o médico que os trata e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

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, e num menor grau em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida em monoterapia, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e não é detetável no sémen 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 utiliza métodos contraceptivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)~~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, restrições de prescrição e dispensa

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 prescritor tem de informar os doentes de ambos os sexos sobre o risco teratogénico previsto e sobre as medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização off-label no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de lenalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. 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.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolia venosa (predominantemente, trombose venosa profunda e embolia pulmonar), mas menor que em doentes com mieloma múltiplo - 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*

As principais toxicidades limitantes da dose de lenalidomida incluem neutropenia e trombocitopenia. Um hemograma que inclua contagem de glóbulos brancos com a fórmula leucocitária, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito devem ser efetuados no início, semanalmente durante as primeiras 8 semanas do tratamento com lenalidomida e, depois, mensalmente para monitorizar citopenias. 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 tratamento dos doentes. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. A coadministração de lenalidomida com outros mielossuppressores deve ser efetuada com precaução.

#### • Mieloma múltiplo

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.~~

- Síndromes mielodisplásicas

O tratamento com lenalidomida em doentes com síndromes mielodisplásicas está associado a uma incidência mais elevada de neutropenia e trombocitopenia de graus 3 e 4 em comparação com os doentes em placebo (ver secção 4.8).

#### *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 tiroideia*

Foram descritos casos de hipotiroidismo 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 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 [SNMP 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.

#### [Progressão para leucemia mieloide aguda em doentes com SMD de baixo risco e risco intermédio 1](#)

- [Cariótipo](#)

[Parâmetros de base incluindo citogenética complexa estão associados a progressão para LMA em indivíduos dependentes de transfusão e que apresentam uma anomalia Del \(5q\). Num ensaio clínico com Revlimid em síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou risco intermédio 1, os indivíduos que apresentavam uma citogenética complexa tiveram maior risco cumulativo, estimado aos 2 anos, de progressão para LMA \(38,6%\). A taxa estimada aos 2 anos de progressão para LMA em doentes com uma anomalia Del \(5q\) isolada foi de 13,8%, em comparação com 17,3% em doentes com Del \(5q\) e uma anomalia citogenética adicional.](#)

[Como consequência, a razão benefício/risco para o Revlimid quando a SMD se encontra associada a Del \(5q\) e a uma citogenética complexa é desconhecida.](#)

- [Mutação TP53](#)

[A mutação TP53 está presente em 20 a 25% dos doentes de baixo risco com SMD Del \(5q\) e está associada a um risco aumentado de progressão para LMA. Numa análise \*post-hoc\* de um ensaio clínico com Revlimid em SMD de baixo risco ou de risco intermédio 1 \(MDS-004\), a taxa estimada de progressão a 2 anos para LMA foi de 27,5% em doentes p53 positivos por imunohistoquímica \(IHQ\) \(valor de corte de 1% para marcação nuclear forte, com avaliação por IHQ da proteína p53 como teste indireto para a presença da mutação TP53\) e 3,6% em doentes p53 negativos por IHQ \(p=0,0038\) \(ver secção 4.8\).](#)



#### Afeções ~~hepáticas~~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).

##### Contracetivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contracetivos 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 contracetivos 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 contracetivos 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, conseqüentemente, 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

##### [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.



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%).

#### Síndromes mielodisplásicas

O perfil de segurança global de Revlimid em doentes com síndromes mielodisplásicas baseia-se em dados de um total de 286 doentes de um estudo de Fase II e de um estudo de Fase III (ver secção 5.1). No estudo de Fase II, os 148 doentes foram todos submetidos a tratamento com lenalidomida. No estudo de Fase III, 69 doentes foram tratados com 5 mg de lenalidomida, 69 doentes com 10 mg de lenalidomida e 67 doentes foram tratados com placebo durante a fase de dupla ocultação do estudo.

A maioria dos acontecimentos adversos teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolia venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) (ver secção 4.4)
- Neutropenia de grau 3 ou 4, neutropenia febril e trombocitopenia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas mais frequentemente, e que ocorreram com mais frequência nos grupos de lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo de fase III, foram neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarreia (34,8%), obstipação (19,6%), náuseas (19,6%), prurido (25,4%), erupção cutânea (18,1%), fadiga (18,1%) e espasmos musculares (16,7%).

#### Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas 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 no mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas e nos dados obtidos na pós-comercialização apenas para o mieloma múltiplo. 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 do mieloma múltiplo (ver secção 5.1).

As reações adversas foram incluídas na tabela abaixo segundo a sua categoria de acordo com a maior frequência observada em qualquer um dos ensaios clínicos principais.

**Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos e dados pós-comercialização com doentes com mieloma múltiplo e ensaios clínicos com doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida<sup>#</sup>**

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>Infeções e infestações</b>	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores, <u>infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas)</u> <u>Frequentes</u> Sépsis, <del>infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas)</del> , sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia <sup>◇+</sup> , infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas) <sup>◇</sup>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular <sup>^*</sup>	<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral <sup>‡</sup>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenias <sup>^</sup> , anemia, doença hemorrágica <sup>^</sup> , leucopenias <u>Frequentes</u> Pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia <sup>^◇</sup> , neutropenias <sup>^◇</sup> , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril <sup>^◇</sup> , anemia <sup>◇</sup> <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade <sup>^</sup>	
<b>Doenças endócrinas</b>	<u>Frequentes</u> Hipotireoidismo	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	<u>Muito frequentes</u> Hipocalcemia, perda de apetite <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, desidratação, <u>sobrecarga de ferro</u>	<u>Frequentes</u> Hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, <u>hiperglicemia<sup>◇</sup>, diminuição do apetite</u>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	<u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão, <u>alteração do humor<sup>◇-</sup></u>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<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 <sup>^</sup> , acidente isquêmico transitório, isquemia cerebral
<b>Afeções oculares</b>	<u>Muito frequentes</u> Visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida, cataratas	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
<b>Cardiopatias</b>	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio <sup>Δ</sup> , fibrilhação auricular <sup>Δ</sup> , insuficiência cardíaca congestiva <sup>Δ</sup> , taquicardia, <u>insuficiência cardíaca</u> <sup>Δ</sup>
<b>Vasculopatias</b>	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar <sup>Δ</sup> <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose <sup>Δ</sup> , <u>hematoma</u>	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar <sup>Δ</sup> <u>Pouco frequentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, nasofaringite, faringite, bronquite, epistaxe <sup>Δ</sup>	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória, <u>bronquite</u> <u>Desconhecidos</u> Pneumonite intersticial <sup>†</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<u>Muito frequentes</u> Obstipação, diarreia, <u>dor abdominal</u> , náuseas, vômitos <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival) <sup>Δ</sup> , <u>dor abdominal</u> , boca seca, estomatite, disfagia, <u>dispepsia</u> <u>Pouco frequentes</u> Colite, tífite	<u>Frequentes</u> Diarreia <sup>Δ</sup> , obstipação, náuseas, <u>dor de dentes</u> <u>Desconhecidos</u> Pancreatite <sup>†</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática <sup>Δ</sup> <u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda <sup>Δ†</sup> , hepatite tóxica <sup>Δ</sup> , hepatite citolítica <sup>Δ†</sup> , hepatite colestática <sup>Δ†</sup> , hepatite citolítica/colestática mista <sup>Δ†</sup>	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática <sup>Δ</sup> <u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda <sup>Δ†</sup> , hepatite tóxica <sup>Δ†</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, <u>pele seca</u> , <u>prurido</u> <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, <u>pele-seca</u> , <u>prurido</u> , hiperpigmentação cutânea, eczema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea, <u>prurido</u> <u>Pouco frequentes</u> Angioedema <sup>†</sup> <u>Raros</u> Síndrome Stevens-Johnson <sup>Δ†</sup> Necrose epidérmica tóxica <sup>Δ†</sup>

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, <u>artralgia, mialgia</u> <u>Frequentes</u> Edema das articulações	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea, <u>dor de costas</u> <sup>◇</sup> <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<u>Frequentes</u> Hematuria <sup>^</sup> , retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Frequentes</u> Insuficiência renal <sup>◇</sup> <u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, <u>tosse</u> , mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <u>Frequentes</u> Dor no peito, letargia	<u>Frequentes</u> Fadiga, <u>pirexia, queda</u>
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	<u>Frequentes</u> Contusão <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

<sup>‡</sup>relatórios de dados de pós-comercialização

<sup>◇</sup>

Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre síndromes mielodisplásicas.

<sup>†</sup>A pneumonia foi notificada como acontecimento adverso grave muito frequente no estudo de Fase II de síndromes mielodisplásicas.

<sup>‡</sup>A alteração do humor foi notificada como acontecimento adverso grave frequente no estudo de Fase III de síndromes mielodisplásicas; não foi notificado como acontecimento adverso de grau 3 ou 4.

<sup>#</sup>Algoritmo aplicado a síndromes mielodisplásicas:

- Estudo de Fase III de síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida nas doses de 5/10 mg e placebo por regime posológico inicial, ocorrendo em pelo menos 2 indivíduos)
  - Todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento com  $\geq 5\%$  dos indivíduos tratados com lenalidomida e pelo menos uma diferença de 2% na proporção entre lenalidomida e placebo
  - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos tratados com lenalidomida e pelo menos uma diferença de 1% na proporção entre lenalidomida e placebo
  - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e pelo menos uma diferença de 1% na proporção entre lenalidomida e placebo
- Estudo de Fase II de síndromes mielodisplásicas
  - Todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento com  $\geq 5\%$  dos indivíduos tratados com lenalidomida
  - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos tratados com lenalidomida
  - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos tratados com lenalidomida
- Algoritmo aplicado para inclusão no RCM: Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III são incluídas no RCM da UE. Foi efetuada, para estas RAMs, uma verificação adicional da frequência das RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase II e, se a frequência das RAMs no estudo de Fase II fosse mais elevada do que no estudo de Fase III, o acontecimento era incluído no RCM da UE na frequência com que ocorreu no estudo de Fase II.

## 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

### • Mieloma múltiplo

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).

### • Síndromes mielodisplásicas

Em doentes com síndromes mielodisplásicas, a lenalidomida está associada a uma incidência mais elevada de neutropenia de grau 3 ou 4 (74,6% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 14,9% dos doentes em placebo no estudo de Fase III). Observaram-se episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 2,2% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 0,0% dos doentes em placebo. A lenalidomida está associada a uma incidência mais elevada de trombocitopenia de grau 3 ou 4 (37% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 1,5% dos doentes em placebo no estudo de Fase III).

## Tromboembolia venosa

### Tromboembolismo venoso

Um risco acrescido de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar (EP) está associado à utilização de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo e, num menor grau em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida em monoterapia. 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.

#### Leucemia mieloide aguda

- Mieloma múltiplo

Foram observados casos de LMA em ensaios clínicos com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado em doentes a receber tratamento com lenalidomida em combinação com melfalano ou imediatamente após uma dose elevada de melfalano e transplante autólogo de células estaminais (ver secção 4.4).

- Síndromes mielodisplásicas

Parâmetros de base incluindo citogenética complexa e mutação TP53 estão associados a progressão para LMA em indivíduos dependentes da transfusão e que apresentam uma anomalia Del (5q) (ver secção 4.4). O risco cumulativo, estimado aos 2 anos, de progressão para LMA em doentes com uma anomalia Del (5q) isolada foi de 13,8%, em comparação com 17,3% em doentes com Del (5q) e uma anomalia citogenética adicional e de 38,6% em doentes com um cariótipo complexo. Numa análise *post-hoc* de um ensaio clínico com Revlimid em síndromes mielodisplásicas, a taxa estimada aos 2 anos de progressão para LMA foi de 27,5% em doentes p53 positivos por IHQ e 3,6% em doentes p53 negativos por IHQ ( $p=0,0038$ ). Nos doentes p53 positivos por IHQ, observou-se uma taxa de progressão para LMA mais baixa nos doentes que obtiveram independência transfusional (11,1%) em comparação com os que não responderam (34,8%).

#### 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 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.



[Em SMD Del \(5q\), demonstrou-se que a lenalidomida inibe seletivamente o clone anormal aumentando a apoptose de células com Del \(5q\).](#)

## Eficácia e segurança clínicas

### Mieloma múltiplo

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)	
<b>Tempo até ao acontecimento</b>			<b>Razão de causalidade [IC de 95%], valor <i>p</i><sup>a</sup></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] <i>p</i> ≤ 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] <i>p</i> ≤ 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] <i>p</i> = 0,045
<b>Taxa de resposta</b>			<b>Razão de probabilidades [IC de 95%], valor <i>p</i><sup>b</sup></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], <i>p</i> < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], <i>p</i> < 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.

### Síndromes mielodisplásicas

A eficácia e segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio 1 associadas a anomalia citogenética por deleção de 5q com ou sem outras anomalias citogenéticas, em dois estudos principais: um estudo de Fase III, com 3 braços, controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, com duas doses de lenalidomida oral (10 mg e 5 mg) versus placebo (MDS-004); e um estudo de Fase II aberto, com um único braço, multicêntrico, com lenalidomida (10 mg) (MDS-003).

Os resultados apresentados abaixo representam a população com intenção de tratar estudada nos estudos MDS-003 e MDS-004, sendo os resultados da sub-população Del (5q) isolada também apresentados separadamente (ver secção 4.1 para a indicação aprovada).

No estudo MDS-004, no qual 205 doentes foram igualmente aleatorizados para receberem lenalidomida nas doses de 10 mg, 5 mg ou placebo, a análise primária de eficácia consistiu numa comparação das taxas de resposta com independência transfusional dos braços com 10 mg e 5 mg de lenalidomida versus o braço com placebo (fase em dupla ocultação de 16 a 52 semanas e fase aberta até um total de 156 semanas). Os doentes que não apresentavam evidência de pelo menos uma resposta eritroide mínima após 16 semanas foram descontinuados do tratamento. Os doentes que apresentavam evidência de pelo menos uma resposta eritroide mínima podiam continuar o tratamento até recidiva eritroide, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes, que tinham recebido inicialmente placebo ou 5 mg e não obtiveram pelo menos uma resposta eritroide mínima após 16 semanas de tratamento, puderam mudar do placebo para 5 mg de lenalidomida ou continuar no tratamento com lenalidomida numa dose mais elevada (5 mg para 10 mg).

No estudo MDS-003, no qual 148 doentes receberam lenalidomida numa dose de 10 mg, a análise primária de eficácia consistiu numa avaliação da eficácia dos tratamentos com lenalidomida para obtenção de uma melhoria hematopoiética em indivíduos com síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio 1.

**Tabela 2: Resumo dos resultados de eficácia – estudos MDS-004 (fase em dupla ocultação) e MDS-003, população com intenção de tratar**

<u><b>Critério de avaliação</b></u>	<u><b>MDS-004</b></u> <u><b>N = 205</b></u>			<u><b>MDS-003</b></u> <u><b>N = 148</b></u>
	<u><b>10 mg<sup>†</sup></b></u> <u><b>N = 69</b></u>	<u><b>5 mg<sup>††</sup></b></u> <u><b>N = 69</b></u>	<u><b>Placebo*</b></u> <u><b>N = 67</b></u>	<u><b>10 mg</b></u> <u><b>N = 148</b></u>
<u>Independência de transfusões</u> <u>(≥ 182 dias)<sup>#</sup></u>	<u>38 (55,1%)</u>	<u>24 (34,8%)</u>	<u>4 (6,0%)</u>	<u>86 (58,1%)</u>
<u>Independência de transfusões</u> <u>(≥ 56 dias)<sup>#</sup></u>	<u>42 (60,9%)</u>	<u>33 (47,8%)</u>	<u>5 (7,5%)</u>	<u>97 (65,5%)</u>
<u>Mediana do tempo até à</u> <u>independência de transfusões</u> <u>(semanas)</u>	<u>4,6</u>	<u>4,1</u>	<u>0,3</u>	<u>4,1</u>
<u>Mediana da duração da</u> <u>independência de transfusões</u> <u>(semanas)</u>	<u>NR<sup>∞</sup></u>	<u>NR</u>	<u>NR</u>	<u>114,4</u>

<u>Aumento mediano da Hb, g/dL</u>	<u>6,4</u>	<u>5,3</u>	<u>2,6</u>	<u>5,6</u>
† Indivíduos tratados com 10 mg de lenalidomida durante 21 dias de ciclos de 28 dias				
†† Indivíduos tratados com 5 mg de lenalidomida durante 28 dias de ciclos de 28 dias				
* A maioria dos doentes em tratamento com placebo descontinuou o tratamento em dupla ocultação por falta de eficácia após 16 semanas de tratamento antes de entrarem na fase aberta				
‡ Associado a um aumento da Hb $\geq 1$ g/dL				
∞ Não atingida (isto é, a mediana não foi atingida)				
<p><u>No MDS-004, uma proporção significativamente maior de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu o critério de avaliação primário de independência de transfusões (&gt;182 dias) com 10 mg de lenalidomida em comparação com o placebo (55,1% vs. 6,0%). Entre os 47 doentes com uma anomalia citogenética Del (5q) isolada e tratados com lenalidomida 10 mg, 27 doentes (57,4%) obtiveram independência transfusional de glóbulos vermelhos.</u></p> <p><u>A mediana do tempo até à independência de transfusões no braço de 10 mg de lenalidomida foi de 4,6 semanas. A mediana da duração de independência de transfusões não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento, mas deverá exceder 2 anos nos indivíduos tratados com lenalidomida. O aumento mediano da hemoglobina (Hb) em relação ao valor inicial no braço de 10 mg foi de 6,4 g/dL.</u></p> <p><u>Os critérios de avaliação adicionais do estudo incluíram a resposta citogenética (no braço de 10 mg observaram-se respostas citogenéticas <i>minor</i> e <i>major</i> respetivamente em 30,0% e 24,0% dos indivíduos), avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL - <i>Health Related Quality of Life</i>) e progressão para leucemia mieloide aguda. Os resultados da resposta citogenética e HRQoL foram consistentes com os resultados do critério de avaliação primário e a favor do tratamento com lenalidomida em comparação com o placebo.</u></p> <p><u>No MDS-003, uma grande proporção de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu independência transfusional (&gt;182 dias) com 10 mg de lenalidomida (58,1%). A mediana do tempo até à independência transfusional foi de 4,1 semanas. A duração mediana de independência transfusional foi de 114,4 semanas. O aumento mediano da hemoglobina (Hb) foi de 5,6 g/dL. Observaram-se respostas citogenéticas <i>minor</i> e <i>major</i> em 40,9% e 30,7% dos indivíduos, respetivamente.</u></p> <p><u>Uma grande proporção dos indivíduos recrutados no estudo MDS-003 (72,9%) e MDS-004 (52,7%) tinham previamente recebido agentes estimuladores da eritropoiese.</u></p>				

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 e síndromes mielodisplásica (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 principais de registo do mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas 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 (<sup>14</sup>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 (de 5 a 25 mg/dia)~~, a semi-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas em voluntários saudáveis e variou entre 3 e 5 horas em doentes com mieloma múltiplo ou síndromes mielodisplásicas.

A farmacocinética da lenalidomida foi estudada em indivíduos com compromisso renal devido a afeções não malignas. Neste estudo, utilizaram-se dois métodos para classificar a função renal: a depuração urinária da creatinina determinada durante 24 horas e a depuração da creatinina calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault. Os resultados~~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. A AUC encontrava-se aumentada em aproximadamente 2,5, 4 e 5 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado, compromisso renal grave e doença renal terminal, respetivamente, em comparação com o grupo combinando indivíduos com função renal normal e indivíduos com compromisso renal ligeiro. 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<sub>max</sub> foi similar entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal. Aproximadamente 30% do fármaco no organismo foi removido durante uma única sessão de diálise de 4 horas. 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 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/eritroide 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 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 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 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

### **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.

Revlimid 5 mg cápsulas:

Embalagem de 7 ou 21 cápsulas.

Revlimid 10 mg cápsulas:

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**

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/007

### **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/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas

Revlimid 25 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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 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 com Revlimid deve ser supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

~~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 <u>-1</u>	15 mg
Nível posológico <u>-2</u>	10 mg
Nível posológico <u>-3</u>	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 <u>-1</u>
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 <u>-2</u> ou <u>-3</u> ), 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
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
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico <u>-1</u> , <u>-2</u> ou <u>-3</u> ) 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.

<b>Função renal (CLcr)</b>	<b>Ajustes da dose</b> (Dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias)
Compromisso renal moderado ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg uma vez por dia <sup>1</sup>
Compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	7,5 mg uma vez por dia <sup>2,3</sup> 15 mg em dias alternados <sup>3</sup>
Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise)	5 mg uma vez por dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

<sup>3</sup> 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 afecção 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  $\geq 50$  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 ou durante o aleitamento 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 que não utiliza métodos contraceptivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia), durante o tratamento e durante 1 semana após interrupções da dose e/ou suspensão do tratamento.

- Compreenderem que se a parceira engravidar enquanto estiverem a tomar Revlimid ou pouco tempo após terem parado de tomar Revlimid, devem informar imediatamente o médico que os trata e que se recomenda que a parceira seja encaminhada para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento.

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 [utiliza métodos contraceptivos eficazes \(mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia\)](#).~~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, restrições de prescrição e dispensa

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 prescritor tem de informar os doentes de ambos os sexos sobre o risco teratogénico previsto e sobre as medidas rigorosas de prevenção da gravidez conforme especificado no Programa de Prevenção da Gravidez e fornecer aos doentes a brochura educativa do doente apropriada, cartão do doente e/ou ferramenta equivalente de acordo com o sistema de cartão do doente implementado a nível nacional. Foi implementado um sistema nacional de distribuição controlada em colaboração com cada Autoridade Nacional Competente. O sistema de distribuição controlada inclui o uso de um cartão do doente e/ou ferramenta equivalente para o controlo da prescrição e/ou da dispensa e a recolha de dados detalhados relacionados com a indicação a fim de monitorizar rigorosamente a utilização off-label no território nacional. Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma prescrição e a dispensa devem ocorrer no mesmo dia. A dispensa de lenalidomida a mulheres com potencial para engravidar deve ocorrer nos 7 dias após a prescrição e depois de um resultado negativo do teste de gravidez supervisionado por um médico. 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 tiroideia*

Foram descritos casos de hipotiroidismo 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 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 (SNMP) 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~~ 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).

##### Contracetivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contracetivos 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 contracetivos 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 contracetivos 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 [e de dados de pós-comercialização](#). 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
<b>Infeções e infestações</b>	<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)
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular <sup>^*</sup>	<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral <sup>‡</sup>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenias <sup>^</sup> , anemia, doença hemorrágica <sup>^</sup> , leucopenias <u>Frequentes</u> Pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenias <sup>^</sup> , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, anemia <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade <sup>^</sup>	

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

<b>Classes de sistemas de órgãos / termo preferido</b>	<b>Todas as RAM / Frequência</b>	<b>RAM de Grau 3-4 / Frequência</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<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 <sup>†</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^ <u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^‡, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^‡, hepatite colestática^‡, hepatite citolítica/colestática mista^‡	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^ <u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^‡, hepatite tóxica^‡
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<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 <sup>†</sup> <u>Raros</u> Síndrome Stevens-Johnson^‡ Necrose epidérmica tóxica^‡
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<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
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<u>Frequentes</u> Hematuria^, retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Frequentes</u> Insuficiência renal <u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	

<b>Classes de sistemas de órgãos / termo preferido</b>	<b>Todas as RAM / Frequência</b>	<b>RAM de Grau 3-4 / Frequência</b>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<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
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	<u>Frequentes</u> Contusão <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

<sup>‡</sup>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.

### Leucemia mieloide aguda

Foram observados casos de LMA em ensaios clínicos com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado em doentes a receber tratamento com lenalidomida em combinação com melfalano ou imediatamente após uma dose elevada de melfalano e transplante autólogo de células estaminais (ver secção 4.4).

### 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 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.

#### 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)	
<b>Tempo até ao acontecimento</b>			<b>Razão de causalidade [IC de 95%], valor p<sup>a</sup></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 ≤ 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 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 p<sup>b</sup></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.

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

A farmacocinética da lenalidomida foi estudada em indivíduos com compromisso renal devido a afeções não malignas. Neste estudo, utilizaram-se dois métodos para classificar a função renal: a depuração urinária da creatinina determinada durante 24 horas e a depuração da creatinina calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault. Os resultados indicam~~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. A AUC encontrava-se aumentada em aproximadamente 2,5, 4 e 5 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado, compromisso renal grave e doença renal terminal, respetivamente, em comparação com o grupo combinando indivíduos com função renal normal e indivíduos com compromisso renal ligeiro. 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. Aproximadamente 30% do fármaco no organismo foi removido durante uma única sessão de diálise de 4 horas. 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 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 mieloide-/eritroide 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 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 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**

EU/1/07/391/003

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/>.

.