

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 2,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 73,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas azuis esverdeadas/brancas, tamanho 4, 14,3 mm, marcadas com “REV 2.5 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

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).

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN for $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 10 mg/dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até 9 ciclos, melfalano 0,18 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias, prednisona 2 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes que completem 9 ciclos ou que não sejam capazes de completar a terapêutica combinada devido a intolerância são tratados com lenalidomida isoladamente, 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença. A administração da dose é continuada 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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Melfalano	Prednisona
Dose inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nível posológico -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nível posológico -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nível posológico -3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

^a Se a neutropenia for a única toxicidade com qualquer nível de dose, associe um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose de lenalidomida

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 25 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida e o melfalano no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

“Se o indivíduo não tiver estado a receber terapêutica com G-CSF, inicie a terapêutica com G-CSF. No dia 1 do ciclo seguinte, continue a terapêutica com G-CSF conforme necessário e mantenha a dose de melfalano se a neutropenia for a única toxicidade limitante da dose. Caso contrário, diminua um nível posológico no início do ciclo seguinte.

Em caso de of neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo dos doentes.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

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

- *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 -1, -2 ou -3) uma vez por dia. Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Síndromes mielodisplásicas

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se as 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*

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

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

- *Trombocitopenia*

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

- *Neutropenia*

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

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.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em

doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade, em doentes com síndromes mielodisplásicas até aos 95 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Não é proposto qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com $<$ 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Síndromes mielodisplásicas

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal. Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Síndromes mielodisplásicas*

Função renal (CLcr)	Ajuste da dose	
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	Dose inicial	5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

		28 dias)
Compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise) Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

* Passos recomendados de redução da dose durante o tratamento e reinício do tratamento para controlo da neutropenia ou trombocitopenia de grau 3 ou 4, ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, conforme descrito acima.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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.

Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

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

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

*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen 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 tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a

dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em monoterapia nas síndromes mielodisplásicas – ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram consistentes com o braço comparador (0,6 % nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas).

- 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).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%)

mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET. Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e de 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano). Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE), em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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). Numa análise combinada de dois ensaios clínicos 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).

Progressão para outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatática e hepatite citolítica/colestatática 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 das reações adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não teve qualquer efeito na farmacocinética de dose única de R- e S-varfarina. A co-administração de uma dose única de 25 mg de varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da lenalidomida. Contudo, não se sabe se existe

uma interação durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e o seu efeito sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respectivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular [^] *	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiifite	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematúria^, retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	

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

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

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar ^{^◇}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepato biliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

~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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4: RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa*

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5% no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPp+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPp+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo (ver secção 4.4 Afeções da tiroide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr

risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência específica no controlo da sobredosagem da lenalidomida em doentes, 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: Outros imunossupressores. 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- α 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).

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus >75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT		0,75 (0,62; 0,90); 0,002	
Rd vs Rd18		0,91 (0,75; 1,09); 0,305	
Rd18 vs MPT		0,83 (0,69; 0,99); 0,034	
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≥ 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma creatinina sérica < 2,5 mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[†]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 7 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediana [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] $p \leq 0,001$
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p \leq 0,001$

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009]
Taxa de sobrevivência global após 1 ano	82%	75%	p= 0,045
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^b
Resposta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Resposta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

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

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 de lenalidomida 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 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudos MDS-004 (fase em dupla ocultação) e MDS-003, população com intenção de tratar

Critério de avaliação	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg[†] N = 69	5 mg^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Independência de transfusões (≥ 182 dias) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Independência de transfusões (≥ 56 dias) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana do tempo até à independência de transfusões (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana da duração da independência de transfusões (semanas)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Aumento mediano da Hb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† 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 ≥ 1 g/dL

[∞] Não atingida (isto é, a mediana não foi atingida)

No MDS-004, uma proporção significativamente maior de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu o critério de avaliação primário de independência de transfusões (>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.

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.

Os critérios de avaliação adicionais do estudo incluíram a resposta citogenética (no braço de 10 mg observaram-se respostas citogenéticas *minor* e *major* respetivamente em 30,0% e 24,0% dos indivíduos), avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL - *Health Related Quality of Life*) 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.

No MDS-003, uma grande proporção de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu independência transfusional (>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 *minor* e *major* em 40,9% e 30,7% dos indivíduos, respetivamente.

Uma grande proporção dos indivíduos recrutados no estudo MDS-003 (72,9%) e MDS-004 (52,7%) tinham previamente recebido agentes estimuladores da eritropoiese.

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 9: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão;

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-linfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não

estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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, síndromes mielodisplásica e linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 ensaios principais de registo do mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas nos quais se estabeleceu a eficácia e segurança da lenalidomida, o medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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 medicamento não é detetável no sêmen humano de um indivíduo saudável 3 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não

influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 7 ou 21 cápsulas.

É possível que não estejam disponíveis todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/005

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 última 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/>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 147 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas brancas, tamanho 2, 18,0 mm, marcadas com “REV 5 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

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).

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN for $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 10 mg/dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até 9 ciclos, melfalano 0,18 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias, prednisona 2 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes que completem 9 ciclos ou que não sejam capazes de completar a terapêutica combinada devido a intolerância são tratados com lenalidomida isoladamente, 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença. A administração da dose é continuada 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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Melfalano	Prednisona
Dose inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nível posológico -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nível posológico -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nível posológico -3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

^a Se a neutropenia for a única toxicidade com qualquer nível de dose, associe um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose de lenalidomida

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 25 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida e o melfalano no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

“Se o indivíduo não tiver estado a receber terapêutica com G-CSF, inicie a terapêutica com G-CSF. No dia 1 do ciclo seguinte, continue a terapêutica com G-CSF conforme necessário e mantenha a dose de melfalano se a neutropenia for a única toxicidade limitante da dose. Caso contrário, diminua um nível posológico no início do ciclo seguinte.

Em caso de of neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo dos doentes.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

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

- *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 -1, -2 ou -3) uma vez por dia. Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Síndromes mielodisplásicas

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se as 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*

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

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

- *Trombocitopenia*

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

- *Neutropenia*

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

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.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em

doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade, em doentes com síndromes mielodisplásicas até aos 95 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Não é proposto qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com $<$ 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Síndromes mielodisplásicas

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal. Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Síndromes mielodisplásicas*

Função renal (CLcr)	Ajuste da dose	
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	Dose inicial	5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

		28 dias)
Compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise) Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

* Passos recomendados de redução da dose durante o tratamento e reinício do tratamento para controlo da neutropenia ou trombocitopenia de grau 3 ou 4, ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, conforme descrito acima.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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.

Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

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

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

*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen 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 sémén
- 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 em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a

dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em monoterapia nas síndromes mielodisplásicas – ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram consistentes com o braço comparador (0,6 % nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas).

- 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).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%)

mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET. Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e de 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano). Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE), em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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). Numa análise combinada de dois ensaios clínicos 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).

Progressão para outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatática e hepatite citolítica/colestatática 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 das reacções adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não teve qualquer efeito na farmacocinética de dose única de R- e S-varfarina. A co-administração de uma dose única de 25 mg de varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da lenalidomida. Contudo, não se sabe se existe

uma interação durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e o seu efeito sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respectivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular [^] *	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflite	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematúria^, retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	

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

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

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar ^{^◇}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepato biliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

~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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4: RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa*

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5% no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPP+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPP+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo (ver secção 4.4 Afeções da tiroide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr

risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência específica no controlo da sobredosagem da lenalidomida em doentes, 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: Outros imunossupressores. 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- α 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).

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT		0,75 (0,62; 0,90); 0,002	
Rd vs Rd18		0,91 (0,75; 1,09); 0,305	
Rd18 vs MPT		0,83 (0,69; 0,99); 0,034	
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≥ 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma creatinina sérica $< 2,5$ mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[†]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 7 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediana [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] $p \leq 0,001$
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p \leq 0,001$

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009]
Taxa de sobrevivência global após 1 ano	82%	75%	p= 0,045
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^b
Resposta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Resposta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

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

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 de lenalidomida 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 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudos MDS-004 (fase em dupla ocultação) e MDS-003, população com intenção de tratar

Critério de avaliação	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg[†] N = 69	5 mg^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Independência de transfusões (≥ 182 dias) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Independência de transfusões (≥ 56 dias) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana do tempo até à independência de transfusões (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana da duração da independência de transfusões (semanas)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Aumento mediano da Hb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† 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 ≥ 1 g/dL

[∞] Não atingida (isto é, a mediana não foi atingida)

No MDS-004, uma proporção significativamente maior de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu o critério de avaliação primário de independência de transfusões (>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.

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.

Os critérios de avaliação adicionais do estudo incluíram a resposta citogenética (no braço de 10 mg observaram-se respostas citogenéticas *minor* e *major* respetivamente em 30,0% e 24,0% dos indivíduos), avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL - *Health Related Quality of Life*) 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.

No MDS-003, uma grande proporção de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu independência transfusional (>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 *minor* e *major* em 40,9% e 30,7% dos indivíduos, respetivamente.

Uma grande proporção dos indivíduos recrutados no estudo MDS-003 (72,9%) e MDS-004 (52,7%) tinham previamente recebido agentes estimuladores da eritropoiese.

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 9: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão;

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-linfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não

estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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, síndromes mielodisplásica e linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 ensaios principais de registo do mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas nos quais se estabeleceu a eficácia e segurança da lenalidomida, o medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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 medicamento não é detetável no sêmen humano de um indivíduo saudável 3 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não

influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 7 ou 21 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/008

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007
Data da última 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/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 7,5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 7,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 144,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas amarelo pálido/brancas, tamanho 2, 18,0 mm, marcadas com “REV 7.5 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN for $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 10 mg/dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até 9 ciclos, melfalano 0,18 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias, prednisona 2 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes que completem 9 ciclos ou que não sejam capazes de completar a terapêutica combinada devido a intolerância são tratados com lenalidomida isoladamente, 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença. A administração da dose é continuada 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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Melfalano	Prednisona
Dose inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nível posológico -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nível posológico -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nível posológico -3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

^a Se a neutropenia for a única toxicidade com qualquer nível de dose, associe um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose de lenalidomida

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 25 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida e o melfalano no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

“Se o indivíduo não tiver estado a receber terapêutica com G-CSF, inicie a terapêutica com G-CSF. No dia 1 do ciclo seguinte, continue a terapêutica com G-CSF conforme necessário e mantenha a dose de melfalano se a neutropenia for a única toxicidade limitante da dose. Caso contrário, diminua um nível posológico no início do ciclo seguinte.

Em caso de of neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo dos doentes.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

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

- *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 -1, -2 ou -3) uma vez por dia. Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em

doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Não é proposto qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com $<$ 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal. Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen 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 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 em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com linfoma de células do manto a tomarem 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 tromboembolismo venoso 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 infecção 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 infecção na altura da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as doentes com neutropenia ou trombocitopenia.

Teste de gravidez

De acordo com a prática local, têm de ser 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 do doente. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. A coadministração de lenalidomida com outros mielossuppressores deve ser efetuada com precaução.

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram consistentes com o braço comparador (0,6% nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET.

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE) em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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 outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatática e hepatite citolítica/colestatática 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 das reações adversas hematológicas ou de hepatotoxicidade. Recomenda-se monitorização da função hepática,

especialmente quando existem antecedentes ou infecção viral hepática concomitante, ou quando a lenalidomida é associada a medicamentos conhecidos por estarem relacionados com disfunção hepática.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLCr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLCr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

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

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respetivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular ^{^*}	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele ^{**} <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Hipocalcemia, hiperglicemia, hipocalcemia, perda de apetite, perda de peso <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, desidratação	<u>Frequentes</u> Hipocalcemia, hiperglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, perda de apetite, perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Muito frequentes</u> Depressão, insónias <u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão, insónias

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <u>Frequentes</u> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<u>Frequentes</u> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <u>Pouco frequentes</u> Hemorragia intracraniana [^] , acidente isquêmico transitório, isquemia cerebral
Afeções oculares	<u>Muito frequentes</u> Cataratas, visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio (incluindo agudo) [^] , fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio
Vasculopatias	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose [^]	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] <u>Frequentes</u> Vasculite <u>Pouco frequentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, epistaxe [^]	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória, dispneia
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival) [^] , boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematúria^, retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, astenia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <u>Frequentes</u> Dor no peito, letargia	<u>Frequentes</u> Fadiga, pirexia, astenia
Exames complementares de diagnóstico	<u>Frequentes</u> Aumento da proteína C reativa	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<u>Frequentes</u> Queda, contusão^	

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

~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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4:RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5%

no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPp+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPp+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 SSJ e de 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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). 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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rhabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo (ver secção 4.4 Afeções da tireoide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

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: Outros imunossuppressores. 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- α e IL-6) pelos monócitos.

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico

(ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 4:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevivência global; P = prednisona; PFS = sobrevivência livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≥ 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma creatinina sérica < 2,5 mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da

doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[‡]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 6 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p ≤ 0,001
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p ≤ 0,001
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas 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
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^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

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão.

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-linfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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 linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta da impressão

Goma laca
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio

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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 21 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/006

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007
Data da última 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/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

Cápsulas azul-esverdeado/amarelo pálido, tamanho 0, 21,7 mm, marcadas com “REV 10 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

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).

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN for $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 10 mg/dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até 9 ciclos, melfalano 0,18 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias, prednisona 2 mg/kg por via oral, nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes que completem 9 ciclos ou que não sejam capazes de completar a terapêutica combinada devido a intolerância são tratados com lenalidomida isoladamente, 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença. A administração da dose é continuada 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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Melfalano	Prednisona
Dose inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nível posológico -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nível posológico -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nível posológico -3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

^a Se a neutropenia for a única toxicidade com qualquer nível de dose, associe um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível de dose de lenalidomida

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 25 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida e o melfalano no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

“Se o indivíduo não tiver estado a receber terapêutica com G-CSF, inicie a terapêutica com G-CSF. No dia 1 do ciclo seguinte, continue a terapêutica com G-CSF conforme necessário e mantenha a dose de melfalano se a neutropenia for a única toxicidade limitante da dose. Caso contrário, diminua um nível posológico no início do ciclo seguinte.

Em caso de of neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo dos doentes.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

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

- *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 -1, -2 ou -3) uma vez por dia. Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Síndromes mielodisplásicas

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se as 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*

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

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

- *Trombocitopenia*

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

- *Neutropenia*

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

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.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em

doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade, em doentes com síndromes mielodisplásicas até aos 95 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Não é proposto qualquer ajuste da dose em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com $<$ 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Síndromes mielodisplásicas

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal. Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Síndromes mielodisplásicas*

Função renal (CLcr)	Ajuste da dose	
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	Dose inicial	5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

		28 dias)
Compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28-dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise) Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise.	Dose inicial	2,5 mg uma vez por dia (dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -1*	2,5 mg em dias alternados (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)
	Nível posológico -2*	2,5 mg duas vezes por semana (dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias)

* Passos recomendados de redução da dose durante o tratamento e reinício do tratamento para controlo da neutropenia ou trombocitopenia de grau 3 ou 4, ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, conforme descrito acima.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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.

Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

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

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

*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen 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 tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a

dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em monoterapia nas síndromes mielodisplásicas – ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram consistentes com o braço comparador (0,6 % nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas).

- 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).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%)

mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET. Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e de 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano). Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE), em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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). Numa análise combinada de dois ensaios clínicos 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).

Progressão para outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatística e hepatite citolítica/colestatística 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 das reações adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não teve qualquer efeito na farmacocinética de dose única de R- e S-varfarina. A co-administração de uma dose única de 25 mg de varfarina não teve qualquer efeito na farmacocinética da lenalidomida. Contudo, não se sabe se existe

uma interação durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e o seu efeito sobre a varfarina é desconhecido. Aconselha-se a monitorização atenta da concentração da varfarina durante o tratamento.

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respectivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infeção das vias respiratórias superiores, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular [^] *	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematúria^, retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	

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

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

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar ^{^◇}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepato biliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

~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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4: RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa*

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5% no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPP+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPP+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo (ver secção 4.4 Afeções da tiroide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr

risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência específica no controlo da sobredosagem da lenalidomida em doentes, 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: Outros imunossuppressores. 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- α 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).

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≥ 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma creatinina sérica $< 2,5$ mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[†]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 7 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediana [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] $p \leq 0,001$
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p \leq 0,001$

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009]
Taxa de sobrevivência global após 1 ano	82%	75%	p= 0,045
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^b
Resposta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Resposta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

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

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 de lenalidomida 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 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudos MDS-004 (fase em dupla ocultação) e MDS-003, população com intenção de tratar

Critério de avaliação	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg[†] N = 69	5 mg^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Independência de transfusões (≥ 182 dias) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Independência de transfusões (≥ 56 dias) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana do tempo até à independência de transfusões (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana da duração da independência de transfusões (semanas)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Aumento mediano da Hb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† 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 ≥ 1 g/dL

[∞] Não atingida (isto é, a mediana não foi atingida)

No MDS-004, uma proporção significativamente maior de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu o critério de avaliação primário de independência de transfusões (>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.

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.

Os critérios de avaliação adicionais do estudo incluíram a resposta citogenética (no braço de 10 mg observaram-se respostas citogenéticas *minor* e *major* respetivamente em 30,0% e 24,0% dos indivíduos), avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL - *Health Related Quality of Life*) 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.

No MDS-003, uma grande proporção de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu independência transfusional (>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 *minor* e *major* em 40,9% e 30,7% dos indivíduos, respetivamente.

Uma grande proporção dos indivíduos recrutados no estudo MDS-003 (72,9%) e MDS-004 (52,7%) tinham previamente recebido agentes estimuladores da eritropoiese.

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 9: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão;

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-linfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não

estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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, síndromes mielodisplásica e linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 ensaios principais de registo do mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásicas nos quais se estabeleceu a eficácia e segurança da lenalidomida, o medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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 medicamento não é detetável no sêmen humano de um indivíduo saudável 3 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não

influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 21 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/002

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007

Data da última 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/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 289 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas azul pálido/brancas, tamanho 0, 21,7 mm, marcadas com “REV 15 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para	Interromper o tratamento com lenalidomida

< 30 x 10 ⁹ /l	
Regressam a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de 30 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.
	Não administre doses abaixo de 5 mg, uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a ≥ 0,5 x 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 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1, -2 ou -3) uma vez por dia.
	Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para < 50 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com

Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com < 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal.

Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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.

Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

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

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

*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com linfoma de células do manto a tomarem 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 do doente. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. A coadministração de lenalidomida com outros mielossuppressores deve ser efetuada com precaução.

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4

foram consistentes com o braço comparador (0,6 % nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET.

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE) em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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 outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: 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 das reações adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

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

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respetivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular ^{^*}	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipotireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, perda de apetite, perda de peso <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, desidratação	<u>Frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, perda de apetite, perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Muito frequentes</u> Depressão, insónias <u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão, insónias
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <u>Frequentes</u> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<u>Frequentes</u> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <u>Pouco frequentes</u> Hemorragia intracraniana [^] , acidente isquémico transitório, isquémia cerebral

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções oculares	<u>Muito frequentes</u> Cataratas, visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)^, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio
Vasculopatias	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose^	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Vasculite <u>Pouco frequentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, epistaxe^	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória, dispneia
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematuria [^] , retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, astenia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <u>Frequentes</u> Dor no peito, letargia	<u>Frequentes</u> Fadiga, pirexia, astenia
Exames complementares de diagnóstico	<u>Frequentes</u> Aumento da proteína C reativa	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<u>Frequentes</u> Queda, contusão [^]	

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

[~]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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4:RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5% no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPp+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPp+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes

mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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). 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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo (ver secção 4.4 Afeções da tiroide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

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: Outros imunossuppressores. 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- α e IL-6) pelos monócitos.

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 4:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^c – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante \geq 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma

creatinina sérica < 2,5 mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[‡]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 6 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p ≤ 0,001
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p ≤ 0,001
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas 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
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^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

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão.

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-lymphoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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 linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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 cromossômico. 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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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

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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 21 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007
Data da última 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/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 20 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 20 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 244,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas azuis/esverdeadas/azul pálidas, tamanho 0, 21,7 mm, marcadas com “REV 20 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via

oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo

menos 2 ciclos consecutivos e com uma $CAN \geq 1.500/\mu\text{l}$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) ou	
Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) ou queda para $< 0.5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de

75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com < 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

Doentes com compromisso renal

A lenalidomida é principalmente excretada pelos rins; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal.

Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- Mieloma múltiplo

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- Linfoma de células do manto

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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 contracetivas 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen 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 contracetivos 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 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 em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com linfoma de células do manto a tomarem lenalidomida em monoterapia, os contracetivos 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 co-administração da lenalidomida com outros medicamentos mielossuppressores deve ser efetuada com cuidado.

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram consistentes com o braço comparador (0,6% nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2).

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET.

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e de 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas

(casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE), em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE .

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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 outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatística e hepatite citolítica/colestatística 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 das reações adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

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

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente

relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respetivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular ^{^*}	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipotireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, perda de apetite, perda de peso <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, desidratação	<u>Frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, perda de apetite, perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Muito frequentes</u> Depressão, insónias <u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão, insónias
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <u>Frequentes</u> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<u>Frequentes</u> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <u>Pouco frequentes</u> Hemorragia intracraniana [^] , acidente isquémico transitório, isquémia cerebral

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções oculares	<u>Muito frequentes</u> Cataratas, visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)^, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio
Vasculopatias	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose^	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Vasculite <u>Pouco frequentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, epistaxe^	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória, dispneia
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematuria [^] , retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, astenia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <u>Frequentes</u> Dor no peito, letargia	<u>Frequentes</u> Fadiga, pirexia, astenia
Exames complementares de diagnóstico	<u>Frequentes</u> Aumento da proteína C reativa	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<u>Frequentes</u> Queda, contusão [^]	

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

[~]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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4:RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5%

no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPp+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPp+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (ver

secção 4.5). A administração concomitante de medicamentos eritropoiéticos ou antecedentes de TVP também podem aumentar o risco trombotico 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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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). 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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rhabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tireoide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo (ver secção 4.4 Afeções da tireoide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

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: Outros imunossuppressores. 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- α e IL-6) pelos monócitos.

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico

(ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 4:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjucação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≥ 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma creatinina sérica < 2,5 mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da

doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[‡]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da

aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 7: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão.

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-linfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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 linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

Distribuição

A ligação *in vitro* de (¹⁴C)-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 medicamento não é detetável no sêmen humano de um indivíduo saudável 3 dias após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não

influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 21 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/009

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007

Data da última 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/>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

Cápsulas brancas, tamanho 0, 21,7 mm, marcadas com “REV 25 mg”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior (ver secção 4.2).

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.

Linfoma de células do manto

Revlimid é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante.

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou se as contagens de plaquetas forem $< 50 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias. A dose de dexametasona recomendada é 40 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos repetidos de 28 dias. Os doentes podem continuar com a terapêutica com lenalidomida e dexametasona até ocorrer progressão da doença ou intolerância. A administração da dose é continuada ou modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4). Nos doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose inicial de dexametasona é de 20 mg/dia nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias. A dose de lenalidomida recomendada em doentes com compromisso renal moderado é 10 mg uma vez por dia.

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

São recomendados ajustes da dose, conforme resumido abaixo, para controlar a trombocitopenia, neutropenia ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.

- *Passos para redução da dose*

	Lenalidomida	Dexametasona
Dose inicial	25 mg	40 mg
Nível posológico -1	20 mg	20 mg
Nível posológico -2	15 mg	12 mg
Nível posológico -3	10 mg	8 mg
Nível posológico -4	5 mg	4 mg
Nível posológico -5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 25 \times 10^9/l$	Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo ^a
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Diminuir em um nível posológico quando a administração da dose for retomada no ciclo seguinte

^a Se ocorrer toxicidade limitante da dose (DLT) depois do dia 15 de um ciclo, a administração de lenalidomida será interrompida até pelo menos ao fim do ciclo de 28 dias atual

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$ quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

Se a dose de lenalidomida tiver sido reduzida devido a toxicidades hematológicas DLT, a dose de lenalidomida pode ser novamente introduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial), de acordo com o critério do médico assistente, se a terapêutica continuada com lenalidomida / dexametasona resultou na melhoria da função da medula óssea (sem DLT durante pelo menos 2 ciclos consecutivos e com uma CAN $\geq 1.500/\mu l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ no início de um novo ciclo de tratamento com o nível de dose atual).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas forem $< 75 \times 10^9/l$ ou, dependendo da infiltração da medula óssea pelas células plasmocitárias, se a contagem de plaquetas for $< 30 \times 10^9/l$.

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

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

- *Passos para a redução de dose*

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

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para	Interromper o tratamento com lenalidomida

< 30 x 10 ⁹ /l	
Regressam a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1
Para cada queda subsequente abaixo de 30 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia.
	Não administre doses abaixo de 5 mg, uma vez por dia.

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia
Regressam a ≥ 0,5 x 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 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1, -2 ou -3) uma vez por dia.
	Não administrar doses abaixo de 5 mg uma vez por dia.

Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no controlo do doente.

Linfoma de células do manto

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 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*

Dose inicial	25 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -1	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -2	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -3	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -4	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias
Nível posológico -5	2,5 mg uma vez por dia nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias ¹ 5 mg em dias alternados nos dias 1-21 de ciclos de 28 dias

¹ – Em países onde está disponível a cápsula de 2,5 mg.

- *Trombocitopenia*

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para < 50 x 10 ⁹ /l	Interromper o tratamento com

Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $50 \times 10^9/l$ Regressam a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4 ou -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Neutropenia*

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou Diminuem para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) ou Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1)
Para cada queda subsequente abaixo de $1 \times 10^9/l$ durante pelo menos 7 dias ou queda para $< 1 \times 10^9/l$ com febre associada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) ou queda para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5

- *Reação de exacerbação tumoral*

O tratamento com lenalidomida pode ser continuado em doentes com reação de exacerbação tumoral (RET) de grau 1 ou 2 sem interrupção ou modificação, de acordo com o critério do médico. Em doentes com RET de grau 3 ou 4, o tratamento com lenalidomida é suspenso até a reação de exacerbação tumoral se resolver para \leq grau 1 e os doentes podem ser tratados para controlar os sintomas de acordo com a orientação de tratamento para RET de grau 1 e 2 (ver secção 4.4).

Todos os doentes

No caso de outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido e apenas reiniciado no nível posológico imediatamente abaixo quando a toxicidade tiver resolvido para \leq grau 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 que ser descontinuada em caso de angioedema, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) e, não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações Especiais

População Pediátrica

Revlimid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes desde o nascimento até menos de 18 anos de idade devido a preocupações de segurança (ver secção 4.4).

Idosos

Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2. A lenalidomida foi utilizada em estudos clínicos em doentes com mieloma múltiplo até 91 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais que receberam lenalidomida, houve uma maior incidência de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado com 75 anos de idade ou mais devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Em doentes com mais de 75 anos de idade tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, a dose inicial de dexametasona é 20 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de tratamento de 28 dias.

Em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes não elegíveis para transplante, a terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mais de 75 anos de idade em comparação com a população mais jovem. Nestes doentes a taxa de descontinuação por intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 e acontecimentos adversos graves) quando comparados com doentes com < 75 anos de idade (ver secção 4.4).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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.

- Linfoma de células do manto

Nos doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade.

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; os doentes com graus mais elevados de compromisso renal podem ter menor tolerância ao tratamento (ver secção 4.4). 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto. No início da terapêutica e durante o tratamento, recomendam-se os seguintes ajustes da dose em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal em fase terminal.

Não existe experiência de ensaios de fase III na doença renal em fase terminal (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

- *Mieloma múltiplo*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

- *Linfoma de células do manto*

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

¹ 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.

² Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

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

Doentes com afeção hepática

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

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Revlimid devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. 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

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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).

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.

Crítérios para mulheres que não têm potencial para engravidar

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

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

*A amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica 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 o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez de 4 em 4 semanas, 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 tromboembolismo venoso em doentes com mieloma múltiplo que estejam a tomar lenalidomida em terapêutica combinada, e num menor grau em doentes com linfoma de células do manto a tomarem 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 tromboembolismo venoso 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).

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.

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 e nos primeiros 12 meses quando utilizada em combinação com a dexametasona. 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). Observou-se tromboembolismo venoso numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona no mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Ver secções 4.5 e 4.8.

Em doentes com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia também foi associado a um risco de tromboembolismo venoso (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.

Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. 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 do tromboembolismo, 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. Nos doentes com linfoma de células do manto, o esquema de monitorização deve ser feito de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4, e depois no início de cada ciclo. 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 do doente. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente episódios febris. A coadministração de lenalidomida com outros mielossuppressores deve ser efetuada com precaução.

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa foi observada em menor extensão do que no braço comparador (8,5% no Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento durante 18 ciclos de quatro semanas] em comparação com 15% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4

foram consistentes com o braço comparador (0,6 % nos doentes Rd e Rd18 tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,7% no braço do melfalano/prednisona/talidomida, ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a comunicarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário reduzir a dose (ver secção 4.2)

A trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada numa menor extensão nos braços Rd e Rd18 do que no braço comparador (8,1% vs 11,1%, respetivamente). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que sejam suscetíveis de induzirem hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no braço do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] e no do melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo [MPR+p] em comparação com 7,8% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os episódios de neutropenia febril de grau 4 foram pouco frequentes (1,7% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% em doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e grau 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% dos doentes tratados com MPp+p; ver secção 4.8). Os doentes e médicos são aconselhados a terem atenção aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes que aumentem a suscetibilidade a hemorragias (ver secção 4.8, Doenças hemorrágicas).

- Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior 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 de imediato episódios febris. Pode ser necessário reduzir-se a dose (ver secção 4.2). Em caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.

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). Aconselha-se a que os doentes e os médicos estejam atentos aos sinais e sintomas de hemorragia, incluindo petéquias e hemorragias nasais, especialmente em doentes a receberem medicamentos concomitantes suscetíveis de induzir hemorragias (ver secção 4.8 Doenças hemorrágicas).

- Linfoma de células do manto

O tratamento com lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto está associado a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 e 4 em comparação com os doentes no braço de controlo (ver secção 4.8).

Infeção com ou sem neutropenia

Os doentes com mieloma múltiplo são suscetíveis de desenvolverem infeções, incluindo pneumonia. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções com lenalidomida em combinação com dexametasona do que com MPT. Ocorreram infeções de grau ≥ 3 no contexto da neutropenia em menos de um terço dos doentes. Os doentes com fatores de risco conhecidos para infeções devem ser cuidadosamente monitorizados. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurarem ajuda médica, imediatamente, ao primeiro sinal de infeção (p. ex. tosse, febre, etc), permitindo assim o tratamento precoce para reduzir a gravidade.

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.).

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo. Antes do início do tratamento, recomenda-se o controlo otimizado de afeções comórbidas que influenciem a função tiroideia. A monitorização inicial e contínua da função tiroideia é recomendada.

Neuropatia periférica

A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida, que é capaz de induzir neuropatias periféricas graves. Não se observou um aumento de neuropatia periférica com a utilização prolongada de lenalidomida no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta uma atividade antineoplásica, podem ocorrer complicações, como síndrome de lise tumoral (SLT). A SLT e reação de exacerbação tumoral (RET) foram frequentemente observadas em doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) e com pouca frequência em doentes com linfomas tratados com lenalidomida. Foram notificados casos fatais de SLT durante o tratamento com lenalidomida. Os doentes em risco de SLT e RET são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve ter-se precaução ao introduzirem-se estes doentes à lenalidomida. Estes doentes devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas. Tem havido notificações raras de SLT em doentes com MM tratados com lenalidomida e nenhuma notificação em doentes com SMD tratados com lenalidomida.

Carga tumoral

- Linfoma de células do manto

A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

Morte precoce

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce; ocorreram 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Acontecimentos adversos

No estudo MCL-002, durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%). Por conseguinte, os doentes com uma elevada carga tumoral devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar reações adversas (ver secção 4.8) incluindo sinais de reação de exacerbação tumoral (RET). Queira consultar a secção 4.2 para os ajustes posológicos na RET.

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Reação de exacerbação tumoral

- Linfoma de células do manto

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (mantle cell lymphoma International Prognostic Index – MIPI) elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode disfarçar a progressão da doença (PD). Os doentes nos estudos MCL-002 e MCL-001 com RET de grau 1 e 2 foram tratados com corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas de RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma cuidadosa avaliação clínica do doente individual (ver secção 4.2).

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade em doentes tratados com lenalidomida (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 SSJ e 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 pessoas/ano) em comparação com o grupo de controlo (1,38 por 100 pessoas/ano). As SNMP não invasivas incluem carcinomas cutâneos basocelulares ou espinocelulares. A maioria das SNMP invasivas consistiram em tumores sólidos malignos.

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, observou-se um aumento de 4,9 vezes da taxa de incidência de SNMP hematológicas (casos de LMA, SMD) em doentes a receberem lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona até à progressão (1,75 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 2,12 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas/ano) em comparação com melfalano em combinação com prednisona (0,74 por 100 pessoas/ano).

Em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de SNMP hematológica (0,16 por 100 pessoas/ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (0,79 por 100 pessoas/ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes da taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona até à progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas/ano) em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas/ano).

Em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de SNMP hematológicas em doentes a receberem lenalidomida imediatamente após melfalano em doses elevadas e transplante autólogo de células estaminais (TACE) em comparação com doentes que receberam placebo (1,27 a 1,56 versus 0,46 a 0,53 por 100 pessoas/ano, respetivamente). Casos de doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin) foram observados nos ensaios clínicos com doentes que receberam lenalidomida no enquadramento pós-TACE.

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com Revlimid, quer em combinação com melfalano ou imediatamente após melfalano em doses elevadas e TACE. 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 outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto

No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são potenciais riscos.

Afeções hepáticas

Foi notificada insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em doentes tratados com lenalidomida em terapêutica combinada: insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestatística e hepatite citolítica/colestatística 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 das reações adversas hematológicas 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.

Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A taxa de intolerância foi superior (acontecimentos adversos de grau 3 ou 4, acontecimentos adversos graves, descontinuação) em doentes com > 75 anos de idade, com estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min quando a lenalidomida foi administrada em combinação. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar a sua capacidade de tolerância à lenalidomida em combinação, tendo em consideração a idade, estadio III do ISS, ECOG PS \leq 2 ou CLcr<60 ml/min (ver secção 4.2 e 4.8).

Cataratas

Foram comunicadas cataratas com uma frequência mais elevada em doentes a receberem lenalidomida em combinação com dexametasona, em particular, quando utilizada durante um período de tempo prolongado. Recomenda-se uma monitorização regular da acuidade visual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais. A lenalidomida não é um indutor enzimático. Num estudo *in vitro* com hepatócitos humanos, a lenalidomida, testada em diferentes concentrações, não teve um efeito indutor sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Portanto, não se prevê uma indução que conduza a uma diminuição da eficácia de medicamentos, incluindo os contraceptivos hormonais, se a lenalidomida for administrada em monoterapia. Contudo, sabe-se que a dexametasona é um indutor fraco a moderado do CYP3A4 e é provável que também afete outras enzimas, assim como proteínas transportadoras. Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais possa ser reduzida durante o tratamento, tendo de ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina

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

Digoxina

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

Estatinas

Existe um risco acrescido de rabdomiólise quando as estatinas são administradas com a lenalidomida, o qual pode ser simplesmente aditivo. É necessária uma monitorização clínica e laboratorial reforçada principalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Dexametasona

A coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg/dia).

Interações com inibidores da glicoproteína-P (P-gp)

In vitro, a lenalidomida é um substrato da P-gp, mas não é um inibidor da P-gp. A coadministração de doses múltiplas do inibidor forte da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) ou do inibidor/substrato moderado da P-gp temsirolimus (25 mg) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da lenalidomida (25 mg). A coadministração de lenalidomida não altera a farmacocinética de temsirolimus.

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 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 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 500 mg/kg (aproximadamente de 200 a 500 vezes as doses humanas respetivamente de 25 mg e 10 mg, com base na 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, vertigens 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 recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa (Rd e Rd18) do que com o melfalano, prednisona e talidomida (MPT) foram:

- Pneumonia (9,8%)
- Insuficiência renal (incluindo aguda) (6,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com Rd ou Rd18 do que com MPT foram: diarreia (45,5%), fadiga (32,8%), dores de costas (32,0%), astenia (28,2%), insónias (27,6%), exantema cutâneo (24,3%), diminuição do apetite (23,1%), tosse (22,7%), pirexia (21,4%) e espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR+R) ou melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) do que com melfalano, prednisona e placebo seguido de placebo (MPp+p) foram:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

As reações adversas observadas com maior frequência com MPR+R ou MPR+ p do que com MPp+p foram: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), obstipação (34,0%), diarreia (33,3%), exantema cutâneo (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tosse (24,0%), diminuição do apetite (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 observadas com maior frequência com a combinação lenalidomida/dexametasona do que com a combinação placebo/dexametasona foram:

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

As reações adversas observadas que ocorreram com maior frequência com a lenalidomida e dexametasona do que com o placebo e dexametasona no conjunto dos ensaios clínicos no 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 das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:

- Tromboembolismo venoso (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%).

Linfoma de células do manto

O perfil global de segurança de Revlimid em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase II aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1). Além disso, foram incluídas RAMs do estudo de suporte MCL-001 na tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

As reações adversas mais frequentemente observadas que correram com maior frequência no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo MCL-002 foram neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarreia (22,8%), fadiga (21,0%), obstipação (17,4%), pirexia (16,8%) e erupção cutânea (incluindo dermatite alérgica) (16,2%).

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).

Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida *versus* 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).

Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

Lista tabulada das reações adversas

Resumo tabulado para a terapêutica combinada

As reações adversas observadas em doentes tratados para o mieloma múltiplo 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 com o mieloma múltiplo com terapêutica combinada. Os dados não foram ajustados de acordo com a maior duração do tratamento nos braços com lenalidomida em tratamento continuado até à progressão da doença *versus* os braços comparadores nos estudos de referência no 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 principais ensaios clínicos.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona ou com melfalano e prednisona

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), nasofaringite, faringite, bronquite <u>Frequentes</u> Sépsis, sinusite	<u>Frequentes</u> Pneumonia, infecções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infecções oportunistas), sépsis, bronquite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	<u>Pouco frequentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular ^{^*}	<u>Frequentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, carcinoma de células escamosas da pele** <u>Pouco frequentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, doença hemorrágica [^] , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Pouco frequentes</u> Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica	<u>Muito frequentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Pouco frequentes</u> Hipercoagulação, coagulopatia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> Hipersensibilidade [^]	
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipotireoidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, perda de apetite, perda de peso <u>Frequentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, desidratação	<u>Frequentes</u> Hipocalemia, hiperglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, perda de apetite, perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Muito frequentes</u> Depressão, insónias <u>Pouco frequentes</u> Perda da libido	<u>Frequentes</u> Depressão, insónias
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Neuropatias periférica (excluindo neuropatia motora), tonturas, tremores, disgeusia, cefaleias <u>Frequentes</u> Ataxia, diminuição do equilíbrio	<u>Frequentes</u> Acidente vascular cerebral, tonturas, síncope <u>Pouco frequentes</u> Hemorragia intracraniana [^] , acidente isquémico transitório, isquémia cerebral

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções oculares	<u>Muito frequentes</u> Cataratas, visão desfocada <u>Frequentes</u> Acuidade visual reduzida	<u>Frequentes</u> Cataratas <u>Pouco frequentes</u> Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> Fibrilhação auricular, bradicardia <u>Pouco frequentes</u> Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	<u>Frequentes</u> Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)^, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio
Vasculopatias	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, equimose^	<u>Muito frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^ <u>Frequentes</u> Vasculite <u>Pouco frequentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia, epistaxe^	<u>Frequentes</u> Dificuldade respiratória, dispneia
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia <u>Frequentes</u> Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^, boca seca, estomatite, disfagia <u>Pouco frequentes</u> Colite, tiflíte	<u>Frequentes</u> Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^	<u>Frequentes</u> Colestase, alteração das provas de função hepática <u>Pouco frequentes</u> Insuficiência hepática^

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupção cutânea, prurido <u>Frequentes</u> Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema <u>Pouco frequentes</u> Descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade	<u>Frequentes</u> Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor óssea, dor e desconforto musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos, artralgia <u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, edema das articulações, mialgias	<u>Frequentes</u> Fraqueza muscular, dor óssea <u>Pouco frequentes</u> Edema das articulações
Doenças renais e urinárias	<u>Muito frequentes</u> Insuficiência renal (incluindo aguda) <u>Frequentes</u> Hematuria [^] , retenção urinária, incontinência urinária <u>Pouco frequentes</u> Síndrome de Fanconi adquirida	<u>Pouco frequentes</u> Necrose tubular renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Frequentes</u> Disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia, astenia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios) <u>Frequentes</u> Dor no peito, letargia	<u>Frequentes</u> Fadiga, pirexia, astenia
Exames complementares de diagnóstico	<u>Frequentes</u> Aumento da proteína C reativa	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<u>Frequentes</u> Queda, contusão [^]	

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

* O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo, anteriormente tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

** O carcinoma de células escamosas da pele foi comunicado em ensaios clínicos, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controlos

Resumo tabulado para a monoterapia

As reações adversas observadas em doentes tratados para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto encontram-se em seguida listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As reações adversas são apresentadas 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).

As tabelas seguintes foram criadas com base nos dados recolhidos durante os estudos principais em monoterapia para as síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

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

Tabela 2: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)	<u>Muito frequentes</u> Pneumonia [◇] <u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] , bronquite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Doenças endócrinas	<u>Muito frequentes</u> Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite <u>Frequentes</u> Sobrecarga de ferro, perda de peso	<u>Frequentes</u> Hiperglicemia [◇] , perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		<u>Frequentes</u> Alteração do humor ^{◇~}
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Tonturas, cefaleias <u>Frequentes</u> Parestesia	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , fibrilhação auricular [◇] , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipertensão, hematoma	<u>Frequentes</u> Acontecimentos tromboembólicos venosos, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar [^] [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Epistaxe [^]	
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, dor abdominal (incluindo na parte superior), náuseas, vômitos, obstipação <u>Frequentes</u> Boca seca, dispepsia	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , náuseas, dor de dentes
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática	<u>Frequentes</u> Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas, pele seca, prurido	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dor musculoesquelética (incluindo dores nas costas e dor nas extremidades), artralgia, mialgias	<u>Frequentes</u> Dor de costas [◇]
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, faringite, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias)	<u>Frequentes</u> Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		<u>Frequentes</u> Queda

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

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

[~]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. Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de Fase III estão 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.

Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de Fase III das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 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 com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o 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

Tabela 3: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	<u>Muito frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) Nasofaringite, pneumonia Frequentes Sinusite	<u>Frequentes</u> Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas) [◇] Pneumonia [◇]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral	<u>Frequentes</u> Reação de exacerbação tumoral, cancro de células escamosas da pele [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril	<u>Muito frequentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , anemia <u>Frequentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> Perda de apetite, perda de peso, hipocaliemia <u>Frequentes</u> Desidratação	<u>Frequentes</u> Desidratação, hiponatremia, hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> Insónias	
Doenças do Sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> Disguesia, cefaleias, neuropatia periférica	<u>Frequentes</u> Neuropatia sensorial periférica, letargia
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Frequentes</u> Vertigens	
Cardiopatias		<u>Frequentes</u> Enfarte agudo do miocárdio ^{^◇} , insuficiência cardíaca [◇]

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> Hipotensão	<u>Frequentes</u> Trombose venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensão [◇]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Muito frequentes</u> Dispneia	<u>Frequentes</u> Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> Diarreia, náuseas [◇] , vômitos [◇] , obstipação <u>Frequentes</u> Dor abdominal	<u>Frequentes</u> Diarreia [◇] , dor abdominal [◇] , obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido <u>Frequentes</u> Suores noturnos, pele seca	<u>Frequentes</u> Erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes</u> Espasmos musculares, dores nas costas <u>Frequentes</u> Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular	<u>Frequentes</u> Dor nas costas, fraqueza muscular [◇] , artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		<u>Frequentes</u> Insuficiência renal [◇]
Perturbações gerais e a alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> Fadiga, astenia, edema periférico, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse) <u>Frequentes</u> Arrepios	<u>Frequentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fadiga

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

[◇]Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto.

Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

- Estudo de fase II controlado no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e uma diferença de, pelo menos, 2% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento em $\geq 1\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida e com uma diferença de, pelo menos, 1,0% na proporção entre a lenalidomida e o braço de controlo
- Estudo de fase II de braço único no linfoma de células do manto
 - Todos os acontecimentos adversos emergentes com o tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos
 - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes com o tratamento notificados em 2 ou mais indivíduos

Resumo tabulado para as reações pós-comercialização

Para além das reações adversas acima identificadas nos ensaios clínicos de referência, a tabela seguinte foi criada com base nos dados recolhidos dos dados pós-comercialização.

Tabela 4:RAMs notificadas durante a utilização pós-comercialização em doentes tratados com lenalidomida

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		<u>Raros</u> Síndrome de lise tumoral
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> Hipertiroidismo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Desconhecido</u> Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		<u>Desconhecido</u> Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^
Afeções hepatobiliares	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^	<u>Desconhecido</u> Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		<u>Pouco frequentes</u> Angioedema <u>Raros</u> Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica <u>Desconhecido</u> Vasculite leucocitoclástica

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

- Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa

A combinação de lenalidomida com dexametasona em doses baixas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de neutropenia de grau 4 (8,5% no Rd e Rd18, em comparação com 15% no MPT). A neutropenia febril de grau 4 observada foi pouco frequente (0,6% em comparação com 0,7% no MPT).

A combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (8,1% no Rd e Rd18 em comparação com 11% no MPT).

- *Doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona*

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p em comparação com 7,8% no MPp+p). Observou-se uma maior incidência de neutropenia febril de grau 4 (1,7% no MPR+R/MPR+p em comparação com 0,0% no MPp+p).

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado está associada a uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% em doentes tratados com MPR+R/MPR+p em comparação com 13,7% em doentes tratados com MPp+p).

- *Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*

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).

- *Linfoma de células do manto*

Nos doentes com linfoma de células do manto, a lenalidomida está associada a uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (43,7% nos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 33,7% nos doentes no braço de controlo do estudo de fase II). Foram observados episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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 tratados com melfalano e prednisona ou em monoterapia em doentes com síndromes

mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (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 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 recém-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). Este aumento não se observou em ensaios clínicos no mieloma múltiplo recém-diagnosticado em doentes a tomarem lenalidomida em combinação com dexametasona em dose baixa em comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

- *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). 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 reações adversas pós-comercialização (frequência desconhecida): insuficiência hepática aguda e colestase (ambas potencialmente fatais), hepatite tóxica, hepatite citolítica e hepatite citolítica/colestática mista.

Rabdomiólise

Foram observados casos raros de rabdomiólise, alguns dos quais quando a lenalidomida é administrada com uma estatina.

Afeções da tiroide

Foram descritos casos de hipotireoidismo e casos de hipertireoidismo (ver secção 4.4 Afeções da tiroide).

Reação de exacerbação tumoral e síndrome de lise tumoral

No estudo MCL-002, aproximadamente 10% dos doentes tratados com lenalidomida tiveram RET em comparação com 0% no braço de controlo. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1, tendo sido todos avaliados como estando relacionados com o tratamento e a maioria das notificações foram de grau 1 ou 2. Os doentes com um MIPI elevado aquando do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do estudo podem correr risco de RET. No estudo MCL-002, foi notificada SLT num doente em cada um dos dois braços de tratamento. No estudo de suporte MCL-001, aproximadamente 10% dos indivíduos tiveram RET; todas as notificações foram de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e foram todas avaliadas com estando relacionadas com o tratamento. A maioria dos acontecimentos ocorreram no ciclo 1. Não houve notificações de SLT no estudo MCL-001 (ver secção 4.4).

Afeções gastrointestinais

Casos de perfurações gastrointestinais foram notificados durante o tratamento com lenalidomida. As perfurações gastrointestinais podem levar a complicações sépticas que podem resultar em morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

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: Outros imunossuppressores. 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- α e IL-6) pelos monócitos.

A lenalidomida liga-se diretamente ao cereblon, um componente de um complexo do anel culina e da enzima ubiquitina ligase E3 que inclui a proteína 1 ligante (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado, culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, cereblon liga-se aos substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Eficácia e segurança clínicas

A lenalidomida foi avaliada em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo recém-diagnosticado e em dois estudos de fase III no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes com 65 anos de idade que não são candidatos para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, com 3 braços (MM-020) de doentes com pelo menos 65 anos de idade ou mais ou, se tivessem idade inferior a 65 anos, não eram candidatos para transplantação de células estaminais porque recusaram a transplantação de células estaminais ou porque a transplantação das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexametasona (Rd) administradas com 2 durações de tempo diferentes (ie, até à progressão da doença [braço Rd] ou até dezoito ciclos de 28 dias [72 semanas, braço Rd18]) com o melfalano, prednisolona e talidomida (MPT), durante o máximo de doze ciclos de 42 dias (72 semanas). Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para 1 de 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização em função da idade (≤ 75 versus > 75 anos), estadio (estádios I e II versus estadio III do ISS), e país.

Os doentes nos braços Rd e Rd18 tomaram lenalidomida 25 mg uma vez por dia nos Dias 1 a 21 de ciclos de 28 dias de acordo com o braço do protocolo. A dexametasona 40 mg foi administrada uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. A dose inicial e regime Rd e Rd18 foram ajustados de acordo com a idade e a função renal (ver secção 4.2). Os doentes com > 75 anos de idade receberam uma dose de dexametasona de 20 mg uma vez por dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. Todos os doentes receberam anticoagulação profilática (heparina de baixo peso molecular, varfarina, heparina, aspirina em doses baixas) durante o estudo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 1623 doentes no estudo, com 535 doentes aleatorizados para o Rd, 541 doentes aleatorizados para o Rd18 e 547 doentes aleatorizados para o MPT. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços. Em geral, os indivíduos do estudo tinham doença em estadio avançado: da população total do estudo, 41% tinham estadio III do ISS, 9% tinha insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLCr] < 30 ml/min). A idade mediana era 73 anos nos 3 braços.

Numa análise atualizada de PFS, PFS2 e OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de 3 de março de 2014, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes era de 45,5 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 4:

Tabela 5: Resumo dos dados globais de eficácia

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^c – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
RR [IC de 95%] ^c ; valor p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seguimento (meses)			
Mediana ^f (min, max): todos os doentes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Resposta do mieloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duração da resposta – (meses)^h			
Mediana ^a (IC de 95%) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjudicação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante \geq 18 ciclos; SE = erro padrão; T = talidomida; VGPR = resposta parcial muito boa; vs = versus.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier.

^b O IC de 95% sobre a mediana.

^c Com base no modelo de riscos proporcionais de Cox que compara as funções de risco associadas com os braços de tratamento indicados.

^d O valor p baseia-se no teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier de diferenças de curvas entre os braços de tratamento indicados.

^e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2)

^f A mediana é a estatística univariada sem ajustes em termos de censura.

^g Melhor avaliação da resposta adjudicada durante a fase de tratamento do estudo (para definições de cada categoria de resposta,

Data de fecho dos dados (*cut off*) = 24 de maio de 2013).

^h Data de fecho dos dados (*cut off*) 24 de maio de 2013

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de monoterapia de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com 3 braços em doentes com 65 anos de idade ou mais e com uma

creatinina sérica < 2,5 mg/dl. O estudo comparou a lenalidomida em combinação com o melfalano e a prednisona (MPR), com ou sem monoterapia de manutenção com lenalidomida, até à progressão da doença, com melfalano e prednisona durante um máximo de 9 ciclos. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos 3 braços de tratamento. Os doentes foram estratificados aquando da aleatorização por idade (≤ 75 vs. > 75 anos de idade) e estadio (ISS; estadios I e II vs. estadio III).

Este estudo investigou a utilização da terapêutica combinada de MPR (melfalano 0,18 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1-4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias) para terapêutica de indução até 9 ciclos. Os doentes que completaram 9 ciclos ou que foram incapazes de completar 9 ciclos devido a intolerância seguiram para monoterapia de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram recrutados 459 doentes para o estudo, com 152 doentes aleatorizados para MPR+R, 153 doentes aleatorizados para MPR+p e 154 doentes aleatorizados para MPp+p. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas nos 3 braços; concretamente, cerca de 50% dos doentes incluídos em cada braço tinha as seguintes características; estadio III do ISS e depuração da creatinina < 60 ml/min. A idade mediana era 71 anos nos braços de MPR+R e MPR+p e 72 no braço de MPp+p.

Numa análise da PFS, PFS2, OS utilizando uma data de fecho dos dados (*cut off*) de Abril de 2013, na qual o tempo de seguimento mediano para todos os indivíduos sobreviventes foi de 62,4 meses, os resultados do estudo estão apresentados na tabela 5.

Tabela 6: Resumo dos dados globais de eficácia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana do tempo de PFS mediano ^a , meses (IC de 95%)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
Rd vs MPT	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
Rd vs Rd18	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 mediano ^a , meses (IC de 95%)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Sobrevida global (meses)			
Mediana do tempo de OS mediano ^a , meses (IC de 95%)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RR [IC de 95%]; valor p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seguimento (meses)			
Mediana (min, max): todos os doentes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Resposta do mieloma avaliada pelo investigador, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
VGPR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
PR	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Doença estável (SD)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Resposta não avaliável (NE)			
Duração da resposta avaliada pelo investigador – (meses)			
Mediana ^a (IC de 95%)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; RR = Razão de risco; M = melfalano; NE = não estimável; OS = sobrevida global; p = placebo; P = prednisona; PD = doença progressiva; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; SD = doença estável; VGPR = resposta parcial muito boa.

^a A mediana baseia-se na estimativa de Kaplan-Meier

[‡]PFS2 (um parâmetro de avaliação exploratório) foi definido para todos os doentes (ITT) como o tempo desde a aleatorização até ao início da terapêutica antimieloma (AMT) de 3ª linha ou morte para todos os doentes aleatorizados

Estudos de suporte no mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Um estudo sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de fase III (ECOG E4A03) foi conduzido em 445 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado; 222 doentes foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, e 223 foram aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona receberam lenalidomida 25 mg/dia, nos Dias 1 a 21 de cada 28 dias mais dexametasona 40 mg/dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada 28 dias para os primeiros quatro ciclos. Os doentes aleatorizados para o braço da lenalidomida/dexametasona em doses baixas receberam lenalidomida 25 mg/dia, Dias 1 a 21 de 28 em 28 dias mais dexametasona em doses baixas – 40 mg/dia nos Dias 1, 8, 15 e 22 de 28 em 28 dias. No grupo da lenalidomida/dexametasona em doses baixas, 20 doentes (9,1%) fizeram pelo menos uma interrupção da dose em comparação com 65 doentes (29,3%) no braço da lenalidomida/dose padrão de dexametasona.

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

Contudo, com um seguimento mais longo, a diferença na sobrevida global a favor da lenalidomida/dexametasona em dose baixa tem tendência para diminuir.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

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 6 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 7: Resumo dos resultados das análises de eficácia a partir da data limite do seguimento prolongado - conjunto dos estudos MM-009 e MM-010 (fecho dos dados (*cut off*) em 23 de Julho de 2008 e 2 de Março de 2008, respetivamente)

Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
Tempo até ao acontecimento			Razão de causalidade [IC de 95%], valor p^a
Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p ≤ 0,001
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p ≤ 0,001
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas 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
Taxa de resposta			Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p^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

Linfoma de células do manto

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

Foram incluídos doentes com pelo menos 18 anos de idade, com linfoma de células do manto histologicamente demonstrada e com doença mensurável por TC. Os doentes tinham de ter recebido um tratamento anterior adequado com pelo menos um regime de quimioterapia anterior combinado. Para além disso, os doentes não podiam ser elegíveis para quimioterapia intensiva e/ou transplante na altura de inclusão no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para o braço da lenalidomida ou de controlo. O tratamento à escolha do investigador foi selecionado antes da aleatorização e consistia em monoterapia com clorambucil, citarabina, rituximab, fludarabina ou gemcitabina.

A lenalidomida foi administrada oralmente, 25 mg uma vez por dia durante os primeiros 21 dias (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão ou toxicidade inaceitável. Os doentes com insuficiência renal moderada iriam receber uma dose inicial mais baixa de lenalidomida de 10 mg por dia de acordo com o mesmo esquema.

Os dados demográficos no início do estudo eram comparáveis entre o braço da lenalidomida e o braço de controlo. Ambas as populações de doentes apresentaram uma idade mediana de 68,5 anos com uma razão homens-mulheres comparável. O índice de desempenho do ECOG foi comparável entre ambos os grupos, assim como o número de terapêuticas anteriores.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no estudo MCL-002 foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS).

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat* - ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*- IRC), e estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 8: Resumo dos resultados de eficácia – estudo MCL-002, população com intenção de tratar

	Braço da lenalidomida N = 170	Braço de controlo N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [IC 95%]^b (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR Sequencial [IC 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Teste <i>log-rank</i> sequencial, valor de <i>p</i> ^c	0,004	
Resposta^a, n (%)		
Resposta completa (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Doença estável (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Doença progressiva (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Não efetuado/Omisso	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [IC 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
valor de <i>p</i> ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [IC 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
valor de <i>p</i> ^c	0,043	
Duração da resposta, mediana^a [IC 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Sobrevida global		
RR [IC 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Teste <i>log-rank</i> , valor de <i>p</i>	0,520	

IC = intervalo de confiança; CRR = taxa de resposta completa; CR= resposta completa; CRu = resposta completa não confirmada; DMC = Comissão de Monitorização de Dados; ITT = intenção de tratar; RR = razão de risco; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Índice Internacional de Prognóstico do Linfoma de Células do Manto; NA = não aplicável; ORR = taxa de resposta global; PD= doença progressiva; PFS =sobrevida sem progressão; PR= resposta parcial; SCT = transplantação de células estaminais; SD: doença estável; SE = erro padrão.

^a A mediana baseou-se na estimativa de KM.

^b O intervalo foi calculado como ICs de 95% sobre o tempo de sobrevida mediano.

^c A média e a mediana são as estatísticas univariantes sem ajustar em termos de censura.

^d As variáveis de estratificação incluíram tempo desde o diagnóstico até à primeira dose (< 3 anos e ≥ 3 anos), tempo desde a última terapêutica sistémica anti-lyfoma anterior até à primeira dose (< 6 meses e ≥ 6 meses), SCT anterior (sim ou não), e MIPI no início do estudo (risco baixo, intermédio e alto).

^e O teste sequencial baseou-se numa média ponderada de uma estatística de teste *log-rank* utilizando o teste *log-rank* não estratificado para o aumento do tamanho da amostra e o teste *log-rank* não estratificado da análise primária. A ponderação baseia-se em acontecimentos observados na altura da terceira reunião da DMC e baseou-se na diferença entre acontecimentos observados e esperados na altura da análise primária. A RR sequencial associada e o IC 95% correspondente estão apresentados.

No estudo MCL-002, na população ITT, houve globalmente um aumento aparente das mortes no período de 20 semanas, com 22/170 (13%) no braço da lenalidomida versus 6/84 (7%) no braço de controlo. Nos doentes com uma elevada carga tumoral, os números correspondentes foram 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (ver secção 4.4).

População pediátrica

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 linfoma de células do manto (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 medicamento. 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 medicamento foi administrado sem se ter em conta a ingestão de alimentos. Como tal, a lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com mieloma múltiplo, com síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto.

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

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* 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 ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não é substrato da proteína humana de resistência do cancro da mama (BCRP), dos transportadores da proteína humana associada à resistência múltipla a drogas (MRP) MRP1, MRP2, ou MRP3, dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) MATE1 e do novo transportador de catiões orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem qualquer efeito inibidor sobre a bomba de exportação de sais biliares humana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e OCT2.

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 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, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a farmacocinética da lenalidomida em idosos. A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com idades compreendidas entre os 39 e os 85 anos e indica que a idade não influencia a eliminação da lenalidomida (exposição no plasma). Como os doentes idosos têm maiores probabilidades de apresentarem uma função renal reduzida, a dose deve ser selecionada cuidadosamente e seria prudente monitorizar a função renal.

Compromisso renal

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 que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida 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.

Compromisso hepático

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com compromisso hepático ligeiro (N=16, bilirubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN ou AST > ULN) e indica que o compromisso hepático ligeiro não influencia a depuração da lenalidomida (exposição no plasma). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional indica que o peso corporal (33- 135 kg), o género, a raça e o tipo de neoplasia hematológica (mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto) não têm um efeito clinicamente relevante na depuração da lenalidomida em doentes adultos.

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

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose 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 contendo 7 cápsulas.

Embalagem de 21 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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/1/07/391/004

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

Data da primeira autorização: 14 de junho de 2007

Data da última 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/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**
1. O Titular da AIM deve acordar os detalhes de um sistema de distribuição controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:
 - antes do lançamento, todos os médicos que tencionem prescrever Revlimid, e todos os farmacêuticos que possam dispensar Revlimid, recebam uma comunicação como descrita abaixo.
 - antes da prescrição (e quando apropriado, e de acordo com a Autoridade Competente Nacional, antes da dispensa) é fornecido, a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e dispensar) Revlimid um conjunto de informação médica contendo o seguinte:
 - kit educativo do profissional de saúde
 - brochuras educativas para os doentes
 - livro do doente
 - resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo e rotulagem
 2. O Titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e posto em prática antes da introdução no mercado do produto.
 3. O Titular da AIM deve acordar o texto final da comunicação direta ao profissional de saúde e os conteúdos do conjunto de informações para o médico com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro e garantir que os documentos contêm os elementos-chave como descrito abaixo.
 4. O Titular da AIM deve acordar com a implementação do sistema do livro do doente em cada Estado Membro.
 5. O Titular da AIM deve também acordar com as Autoridades Nacionais Competentes antes do lançamento do produto:
 - Os detalhes da implementação do Estudo de Segurança Pós-Autorização (PASS) para doentes com SMD (PASS SMD)
 - a implementação de medidas nacionais para avaliar a eficiência e concordância com o PPG.

Elementos-chave a ser incluídos

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde

A comunicação dirigida aos profissionais de saúde deverá consistir em duas partes:

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

Kit educativo do profissional de saúde

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

- conhecimento breve sobre a lenalidomida e as suas indicações autorizadas
- posologia
- a necessidade de evitar exposição fetal devido à teratogenicidade da lenalidomida em animais e ao efeito teratogénico previsto da lenalidomida no ser humano incluindo um resumo dos resultados do estudo CC-5013-TOX-004
- obrigações dos profissionais de saúde relativamente à prescrição de Revlimid

- necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes
- os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Revlimid
- necessidade de fornecer aos doentes a brochura educativa e o livro do doente apropriados
- Conselhos de segurança importantes para todos os doentes
 - descrição e procedimento em caso de neutropenia e trombocitopenia incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos
 - descrição e procedimento em caso de risco tromboembólico incluindo taxas de incidência de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização
 - uso em doentes com compromisso da função hepática e/ou renal
 - destruição de medicamentos não utilizados
 - procedimentos específicos locais para o país, para uma receita de Revlimid ser dispensada
 - descrição do risco de hipotireoidismo
 - explicação do risco desconhecido de neuropatia na utilização a longo prazo
 - descrição do risco de progressão para LMA em doentes com SMD incluindo taxas de incidência nos ensaios clínicos
- Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar
 - algoritmo para a implementação do PPG
 - definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e ações que o médico deve tomar se tiver dúvidas
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
 - a necessidade de evitar exposição fetal
 - descrição do PPG
 - necessidade de contraceção adequada (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e definição de contraceção adequada
 - regime de teste de gravidez
 - conselho sobre testes adequados
 - antes de iniciar o tratamento
 - durante o tratamento, consoante o método de contraceção
 - após terminar o tratamento
 - necessidade de parar de tomar Revlimid imediatamente se houver suspeita de gravidez
 - necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
 - a necessidade de evitar exposição fetal
 - a necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE que não utiliza métodos contraceptivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
 - durante o tratamento com Revlimid
 - durante uma semana após a última dose
 - que se a sua parceira engravidar enquanto ele está a tomar Revlimid ou pouco tempo após ele parar de tomar Revlimid, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
 - instruções para parar de tomar Revlimid imediatamente se houver suspeita de gravidez
 - necessidade de consultar com um médico especializado ou com experiência em lidar com teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
 - detalhes do contacto local para notificar alguma suspeita de gravidez
 - formulário de notificação de gravidez
- Check list para os médicos para garantir que os doentes receberam orientações apropriadas em relação ao tratamento, aos métodos contraceptivos e à prevenção da gravidez, apropriadas para o seu sexo e estado de potencial para engravidar
- Detalhes do PASS SMD salientando que antes de prescrever Revlimid, os profissionais de saúde devem registar os doentes com SMD no PASS.
- Formulários de notificação de reações adversas

Brochuras educativas para os doentes

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

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

Todas as brochuras para doentes devem conter os elementos seguintes:

- que a lenalidomida é teratogénica em animais e prevê-se que seja teratogénica no ser humano
- que Revlimid pode causar neutropenia e trombocitopenia e a necessidade de análises regulares ao sangue
- que Revlimid pode causar tromboembolismo venoso e arterial
- descrição do livro do doente e da sua necessidade
- destruição de medicamentos não utilizados
- procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma receita de Revlimid ser dispensada
- que o doente não deve dar Revlimid a nenhuma outra pessoa
- que o doente não pode doar sangue
- que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer reações adversas
- Que está a ser realizado um estudo para recolher informação relativamente à segurança do medicamento e para monitorizar a sua utilização adequada; e que os doentes com SMD devem ser incluídos no estudo antes de iniciarem o tratamento com Revlimid

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar

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

Brochura para doentes do sexo masculino

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

Livro do doente

O livro do doente deve conter os elementos seguintes:

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

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Um estudo de segurança pós-autorização não intervencional para doentes com síndromes mielodisplásicas (SMD) tratados com lenalidomida para recolher dados de segurança relativamente ao uso de lenalidomida em doentes com SMD e monitorizar a sua utilização <i>off-label</i> .	Atualizações anuais de segurança com PSURs
Um estudo de segurança pós-autorização não intervencional para doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (MMRD) , não elegíveis para transplante, tratados com lenalidomida, para recolher dados de segurança relativamente ao uso de lenalidomida em doentes com MMRD.	Atualizações anuais de segurança com PSURs Relatório final dos resultados do estudo: 21 de dezembro de 2022

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revlimid 2,5 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 2,5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 ou 21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 2,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 2,5 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 ou 21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 5 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 7,5 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 7,5 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 7,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 7,5 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revlimid 10 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 10 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 10 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 15 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS
BLISTERS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 15 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 20 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 20 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 20 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 20 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Revlimid 25 mg cápsulas
lenalidomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de lenalidomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente de acordo com a indicação do seu médico.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado deve ser devolvido ao farmacêutico.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/391/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Revlimid 25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revlimid 25 mg cápsulas
lenalidomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Revlimid 2,5 mg cápsulas
Revlimid 5 mg cápsulas
Revlimid 7,5 mg cápsulas
Revlimid 10 mg cápsulas
Revlimid 15 mg cápsulas
Revlimid 20 mg cápsulas
Revlimid 25 mg cápsulas

Lenalidomida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- **Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.**
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Revlimid e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Revlimid
3. Como tomar Revlimid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Revlimid
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Revlimid e para que é utilizado

O que é Revlimid

Revlimid contém a substância ativa 'lenalidomida'. Este fármaco pertence a um grupo de medicamentos que afetam o modo como o seu sistema imunitário funciona.

Revlimid é utilizado em adultos para:

1. Mieloma múltiplo
2. Síndromes mielodisplásicas
3. Linfoma de células do manto

Mieloma múltiplo e Revlimid

O mieloma múltiplo é um tipo de cancro que afeta um determinado tipo de glóbulos brancos chamados células plasmáticas. Estas células acumulam-se na medula óssea e dividem-se de forma descontrolada. Isto pode lesar os ossos e os rins.

Em geral, o mieloma múltiplo não tem cura. Contudo, os sinais e sintomas podem ser fortemente reduzidos ou podem desaparecer durante um período de tempo. Chama-se a isto 'resposta'.

Revlimid é utilizado em combinação com outros medicamentos quando é utilizado para tratar o mieloma múltiplo.

Revlimid em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Revlimid é utilizado apenas em doentes recém-diagnosticados quando não podem ser tratados com um transplante de medula óssea.

Se tiver 75 anos ou mais ou tiver problemas de rins moderados a graves – o seu médico examiná-lo-á cuidadosamente antes de iniciar o tratamento.

Existem dois tipos de tratamento nos doentes recém-diagnosticados:

- Revlimid juntamente com um medicamento anti-inflamatório chamado ‘dexametasona’.
- Revlimid juntamente com um medicamento quimioterapêutico chamado ‘melfalano’ e um medicamento imunossupressor chamado ‘prednisona’. Irá tomar estes medicamentos no início do tratamento e depois continuará a tomar Revlimid isoladamente.

Revlimid em doentes com mieloma múltiplo que fizeram pelo menos um outro tipo de tratamento anterior

- Revlimid é tomado juntamente com um medicamento anti-inflamatório chamado ‘dexametasona’.

Revlimid pode impedir que os sinais e sintomas do mieloma múltiplo se agravem. Também demonstrou atrasar o reaparecimento do mieloma múltiplo após o tratamento.

Síndromes mielodisplásicas e Revlimid

As síndromes mielodisplásicas (MDS) são um conjunto de muitas doenças diferentes do sangue e da medula óssea. As células do sangue sofrem anomalias e não funcionam corretamente. Os doentes podem ter diversos sinais e sintomas, incluindo uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia), a necessidade de uma transfusão de sangue e risco de infeção.

Revlimid é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos que foram diagnosticados com síndromes mielodisplásicas quando se verificam todas as seguintes condições:

- precisa de transfusões sanguíneas regulares para tratar níveis baixos de glóbulos vermelhos (‘anemia dependente de transfusão’)
- apresenta uma anomalia nas células da medula óssea denominada ‘anomalia citogenética por deleção de 5q isolada’. Isto significa que o seu organismo não produz células sanguíneas saudáveis em número suficiente
- outros tratamentos realizados anteriormente não são adequados ou não funcionam suficientemente bem.

Revlimid pode aumentar o número de glóbulos vermelhos saudáveis que o organismo produz ao reduzir o número de células anormais:

- Isto pode reduzir o número de transfusões de sangue necessárias. É possível que não sejam necessárias transfusões.

Linfoma de células do manto e Revlimid

O linfoma de células do manto (LCM) é um cancro do tecido linfoide (parte do sistema imunitário) que afeta um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos B. O LCM é uma doença na qual os linfócitos B crescem de forma descontrolada e acumulam-se no tecido linfoide, na medula óssea ou no sangue.

Revlimid é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos que foram diagnosticados com LCM anteriormente tratado.

Como funciona Revlimid

Revlimid atua sobre o sistema imunitário do corpo e ataca diretamente o cancro. Exerce a sua ação de diversas formas:

- impedindo o desenvolvimento das células cancerosas

- parando o crescimento dos vasos sanguíneos no tumor
- estimulando uma parte do sistema imunitário para atacar as células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Revlimid

Não tome Revlimid

- se estiver grávida ou se pensa poder estar ou se estiver a planear engravidar, **porque se prevê que Revlimid seja nocivo para o feto** (ver secção 2, “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”).
- se puder engravidar, a menos que tome todas as medidas necessárias para evitar engravidar (ver secção 2 “Advertências e precauções” e “Gravidez e amamentação”). Se puder engravidar, o seu médico irá registar, com cada prescrição, que foram tomadas as medidas necessárias e fornecer-lhe-á esta confirmação.
- se tem alergia à lenalidomida ou a qualquer outro componente deste medicamento indicados na secção 6. Se pensa poder ser alérgico, consulte o seu médico.

Se algum destes pontos se aplicar a si, não tome Revlimid. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento se tiver:

- tido coágulos de sangue no passado – tem um risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue nas veias e artérias durante o tratamento
- quaisquer sinais de uma infeção, tais como tosse ou febre
- problemas de rins – o seu médico pode ajustar a sua dose de Revlimid
- tido um ataque cardíaco, tiver tido alguma vez um coágulo de sangue ou se fuma, tem a tensão arterial alta ou níveis elevados de colesterol
- uma quantidade total elevada de tumor no seu corpo, incluindo a sua medula óssea. Isto pode levar a uma afeção na qual os tumores se degradam e causam níveis invulgares de produtos químicos no sangue que podem levar a insuficiência renal (esta afeção chama-se ‘síndrome de lise tumoral’)
- tido uma reação alérgica enquanto estava a tomar talidomida, tal como erupção na pele, comichão, inchaço, tonturas ou problemas ao respirar

Se qualquer uma das situações acima mencionadas se aplicar a si, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Se tiver síndromes mielodisplásicas, tem uma maior probabilidade de vir a adquirir uma afeção avançada chamada leucemia mieloide aguda (LMA). Para além disso, não sabemos como é que Revlimid afeta as possibilidades de ter uma LMA. Assim, o seu médico poderá fazer análises para ver se existem sinais que possam prever com maior certeza a probabilidade de vir a adquirir uma LMA durante o seu tratamento com Revlimid.

Análises e exames

Antes e durante o tratamento com Revlimid deverá efetuar análises regulares ao sangue uma vez que Revlimid pode provocar uma descida nas células sanguíneas que ajudam a combater as infeções (glóbulos brancos) e nas células que ajudam o sangue a coagular (plaquetas). O seu médico deve pedir-lhe para fazer análises ao sangue:

- antes do tratamento
- todas as semanas nas primeiras 8 semanas do tratamento (nos doentes com LMC, isto acontecerá então de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4 e depois no início de cada ciclo)
- pelo menos uma vez por mês a partir daí.

O seu médico pode examiná-lo para ver se existem alterações na sua pele, tais como manchas vermelhas ou erupções na pele.

O seu médico pode ajustar a sua dose de Revlimid ou parar o seu tratamento com base nos resultados das suas análises ao sangue e no seu estado geral. Se tiver sido recém-diagnosticado, o seu médico poderá também avaliar o seu tratamento com base na sua idade e noutras afeções que já possa ter.

Doação de sangue

Não deve doar sangue durante o tratamento e durante 1 semana após o fim do tratamento.

Crianças e adolescentes

A utilização de Revlimid não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Revlimid

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas. Isto porque o Revlimid pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Também outros medicamentos podem afetar o modo como Revlimid funciona.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- alguns medicamentos utilizados para evitar a gravidez, como contraceptivos orais, uma vez que podem deixar de funcionar
- alguns medicamentos utilizados em problemas cardíacos – tal como digoxina
- alguns medicamentos utilizados para fluidificar o sangue – tal como varfarina

Gravidez, amamentação e contraceção – informação para mulheres e homens

Gravidez

Para mulheres a tomarem Revlimid

- Não pode tomar Revlimid se estiver grávida, porque se prevê que seja nocivo para o feto. Não pode ficar grávida enquanto estiver a tomar Revlimid.
- Por isso, se for mulher com potencial para engravidar tem de utilizar métodos de contraceção eficazes (ver “Contraceção” abaixo).
- Se ficar grávida durante o tratamento com Revlimid, tem de interromper o tratamento e informar o seu médico de imediato.

Para homens a tomarem Revlimid

- Se a sua parceira engravidar enquanto você estiver a tomar Revlimid, deverá informar o seu médico imediatamente. Recomenda-se que a sua parceira procure aconselhamento médico.
- Também deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver “Contraceção” abaixo).

Amamentação

Não deve amamentar se estiver a tomar Revlimid uma vez que se desconhece se Revlimid passa para o leite materno.

Contraceção

Para mulheres a tomarem Revlimid

Antes de começar o tratamento, deve perguntar ao seu médico se pode engravidar, mesmo que ache que isto seja improvável.

Se for capaz de engravidar

- fará testes de gravidez sob a supervisão do seu médico (antes de cada tratamento, de 4 em 4 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o fim do tratamento) exceto quando foi

confirmado que as trompas de falópio foram laqueadas e seladas para impedir os óvulos de chegarem ao útero (esterilização por laqueação das trompas)

E

- tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e até 4 semanas após o fim do do tratamento. O seu médico aconselhá-la-á sobre os métodos contraceptivos apropriados.

Para homens a tomarem Revlimid

Revlimid passa para o sémén humano. Se a sua parceira do sexo feminino estiver grávida ou puder engravidar e não utilizar métodos de contraceção eficazes, você terá de utilizar preservativos durante o tratamento e 1 semana após o fim do tratamento, mesmo se tiver feito uma vasectomia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se se sentir tonto, cansado, com sono, com vertigens ou tiver a visão desfocada.

Revlimid contém lactose

Revlimid contém: lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar Revlimid.

3. Como tomar Revlimid

Revlimid deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência no tratamento de mieloma múltiplo ou síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto.

- Quando utilizado para tratar mieloma múltiplo, Revlimid é tomado em combinação com outros medicamentos (ver secção 1 “O que é Revlimid e para que é utilizado”).
- Quando utilizado para tratar síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto, é tomado isoladamente.

Tomar Revlimid isolado ou Revlimid em combinação com outros medicamentos sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se estiver a tomar Revlimid em combinação com outros medicamentos, deve consultar os folhetos informativos desses medicamentos para obter mais informações sobre a sua utilização e efeitos.

Ciclo de tratamento

Revlimid e os medicamentos que toma em combinação com Revlimid são tomados em determinados dias ao longo de 4 semanas (28 dias).

- Cada 28 dias é um ‘ciclo de tratamento’.
- Conforme o dia do ciclo, tomará um ou mais medicamentos. Contudo, em alguns dias não tomará nenhum dos medicamentos.
- Após completar cada ciclo de 28 dias, deverá começar um novo ‘ciclo’ ao longo dos 28 dias seguintes.

Quantidade de Revlimid que deve tomar

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá dizer-lhe:

- a quantidade de Revlimid que deve tomar
- a quantidade que deve tomar dos outros medicamentos que deverão ser tomados em combinação com Revlimid, se os houver
- em que dias do seu ciclo de tratamento deverá tomar cada medicamento.

O seu médico poderá observá-lo para ver se há alterações na sua pele, tais como manchas vermelhas ou erupções na pele.

O seu médico poderá também decidir ajustar a sua dose de Revlimid ou de outros medicamentos durante o tratamento. Isto irá basear-se nos resultados das suas análises ao sangue e no seu estado geral (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Revlimid”).

Como e quando tomar Revlimid

- Engula as cápsulas inteiras, de preferência com água.
- Não parta, não abra nem mastigue as cápsulas.
- As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.
- Deve tomar Revlimid aproximadamente à mesma hora nos dias programados.

Duração do tratamento com Revlimid

Revlimid é tomado em ciclos de tratamento, durando cada ciclo 28 dias (ver em cima “Ciclo de tratamento”). Deve continuar os ciclos de tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

Se tomar mais Revlimid do que deveria

Se tomar mais Revlimid do que lhe foi prescrito, informe o seu médico de imediato.

Caso se tenha esquecido de tomar Revlimid

Caso se tenha esquecido de tomar Revlimid à hora habitual e

- tiverem passado menos de 12 horas: tome a sua cápsula de imediato.
- tiverem passado mais de 12 horas: não tome a sua cápsula. Tome a próxima cápsula à hora habitual no dia seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Revlimid pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

Revlimid pode reduzir o número dos glóbulos brancos que combatem as infeções e também das células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular (plaquetas) o que pode levar a distúrbios hemorrágicos, como hemorragias nasais e hematomas. Revlimid também pode causar coágulos sanguíneos nas veias (trombose).

Por isso, **tem de informar o seu médico** de imediato se sentir:

- febre, arrepios, garganta irritada, tosse, úlceras na boca ou quaisquer sintomas de infeção (incluindo na corrente sanguínea (sépsis))
- hemorragia ou nódoas negras na ausência de lesão
- dores no peito ou dores nas pernas
- falta de ar

Se tiver qualquer um dos efeitos secundários acima mencionados, fale com o seu médico imediatamente.

São indicados abaixo outros efeitos secundários

É importante salientar que um pequeno número de doentes pode desenvolver outros tipos de cancro e é possível que este risco possa ser aumentado com o tratamento com Revlimid; por isso, o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e risco, quando lhe é receitado Revlimid.

Efeitos secundários **muito frequentes** podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:

- Uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, o que pode causar anemia que provoca cansaço e fraqueza

- Prisão de ventre, diarreia, náuseas, vermelhidão da pele, reações na pele, vômitos, câibras musculares, dores musculares, dor óssea, dor articular, cansaço, inchaço generalizado incluindo os braços e pernas
- Febre e sintomas gripais, incluindo febre, dores musculares, dores de cabeça, dores de ouvidos e arrepios
- Dormência, sensação de formiguelo ou de ardor na pele, dores nas mãos ou nos pés, tonturas, tremores, alterações no sabor das coisas
- Dor no peito que se estende para os braços, pescoço, mandíbula, costas ou estômago, sensação de suor e falta de ar, sensação de enjôos ou vômitos, que podem ser sintomas de um ataque de coração (enfarte do miocárdio)
- Diminuição do apetite
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Dor na perna (a qual pode ser um sintoma de trombose), dor no peito ou falta de ar (o qual pode ser um sintoma de coágulos de sangue nos pulmões, chamado embolismo pulmonar)
- Infecções de todos os tipos
- Infecção nos pulmões e nas vias respiratórias superiores, falta de ar
- Visão desfocada
- Névoa nos olhos (cataratas)
- Problemas nos rins
- Alterações numa proteína no sangue que pode causar inchaço das artérias (vasculite)
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue (diabetes)
- Dores de cabeça
- Pele seca
- Dores de estômago
- Alteração de humor, dificuldade em adormecer

Efeitos secundários **frequentes** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:

- Infecção dos seios nasais
- Hemorragia das gengivas, estômago ou intestinos
- Aumento da dor, tamanho do tumor, vermelhidão à volta do tumor
- Aumento da pressão arterial ou uma diminuição da pressão arterial, batimentos cardíacos lentos, rápidos ou irregulares
- Escurecimento da sua pele
- Erupções na pele, pele gretada, escamação ou descamação da pele
- Urticária, comichão, aumento da sudação, desidratação
- Boca inflamada e dorida, boca seca, dificuldade em engolir
- Azia
- Produção de urina muito superior ou muito inferior ao que é habitual (que pode ser um sintoma de insuficiência renal), sangue na urina
- Falta de ar, especialmente quando deitado (o que pode ser um sintoma de insuficiência cardíaca)
- Dificuldade em ter uma ereção
- Trombose, desmaios
- Fraqueza muscular
- Inchaço das articulações
- Alterações da hormona da tiroide no sangue, níveis baixos de cálcio, de fosfato ou de magnésio no sangue
- Depressão
- Surdez
- Anomalia nos resultados dos testes da função do fígado
- Alteração do equilíbrio, dificuldade nos movimentos
- Zumbido nos ouvidos
- Sobrecarga de ferro
- Sede

- Confusão
- Dor de dentes
- Perda de peso

Efeitos secundários **pouco frequentes** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:

- Hemorragia no crânio
- Problemas circulatórios
- Perda de visão
- Perda de desejo sexual (lívido)
- Eliminação de grandes quantidades de urina com dor óssea e fraqueza, os quais podem ser sintomas de uma doença renal (síndrome de Fanconi)
- Dores de estômago, enfartamento ou diarreia, que podem ser sintomas de inflamação no intestino grosso (chamado colite ou tífite)
- Eliminação de quantidades de urina muito maiores ou muito menores do que o habitual, o que pode ser um sintoma de um tipo de problema renal (chamado necrose tubular renal)
- Alterações na cor da sua pele, sensibilidade à luz solar
- Certos tipos de tumores da pele
- Urticária, erupções na pele, inchaço dos olhos, boca ou face, dificuldade em respirar ou comichão, o que podem ser sintomas de uma reação alérgica.

Efeitos secundários **raros** podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:

- Reação alérgica grave que pode começar como uma erupção cutânea localizada mas que se espalha ao longo de todo o corpo com perda extensa de pele (Síndrome Stevens-Johnson, e/ou necrose epidérmica tóxica)
- Síndrome de lise tumoral – complicações metabólicas que ocorrem durante o tratamento do cancro e por vezes mesmo na ausência de tratamento. Estas complicações são provocadas pelos produtos de degradação resultantes da morte das células tumorais e podem incluir os seguintes efeitos: alterações na bioquímica sanguínea; níveis elevados de potássio, fósforo, ácido úrico e níveis baixos de cálcio levando a alterações na função renal, ritmo cardíaco, crises epiléticas e por vezes à morte

Desconhecido: frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis:

- Uma dor súbita ou ligeira na região superior do abdómen e/ou nas costas, que se agrava e permanece durante alguns dias, possivelmente acompanhada por náuseas, vômitos, febre e pulso rápido. Estes sintomas podem ser devidos a uma inflamação do pâncreas.
- Respiração sibilante, falta de ar ou tosse seca, que podem indicar sintomas causados por inflamação dos tecidos dos pulmões.
- Pigmentação amarelada da pele, das mucosas ou dos olhos (icterícia), fezes de cor pálida, urina de cor escura, comichão na pele, erupção cutânea, dor ou inchaço do abdómen – estes podem ser sinais de lesão do fígado (afeção hepática).
- Foram observados casos raros de lesão muscular (dor muscular, fraqueza ou inchaço) que podem levar a problemas nos rins (rabdomiólise), alguns dos quais quando Revlimid é combinado com uma estatina (um tipo de medicamento para diminuir o colesterol).
- Uma afeção que afeta a pele causada por inflamação dos vasos sanguíneos de pequeno calibre, acompanhada de dor nas articulações e febre (vasculite leucocitoclástica).
- Degradação da parede do estômago ou do intestino. Isto pode levar a uma infeção muito grave. Informe o seu médico se tiver uma forte dor abdominal, febre, náuseas, vômitos, sangue nas fezes ou alterações dos seus hábitos intestinais.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Revlimid

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou apresentar sinais de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Revlimid

Revlimid 2,5 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 2,5 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Revlimid 5 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Revlimid 7,5 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 7,5 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172)

Revlimid 10 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 10 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), Indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Revlimid 15 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171) e indigotina (E132)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Revlimid 20 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 20 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171), indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Revlimid 25 mg cápsulas:

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém 25 mg de lenalidomida.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
 - tinta da impressão: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Revlimid e conteúdo da embalagem

Revlimid cápsulas de 2,5 mg são azuis esverdeadas/brancas, com “REV 2.5 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém uma ou três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 7 ou 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 5 mg são brancas, com “REV 5 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém uma ou três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 7 ou 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 7,5 mg são amarelo pálidas/brancas, com “REV 7,5 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 10 mg são azul-esverdeado/amarelo pálido, com “REV 10 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 15 mg são azul claras/brancas, com “REV 15 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 20 mg são azul esverdeadas/azul claras, com “REV 20 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

Revlimid cápsulas de 25 mg são brancas, com “REV 25 mg” impresso.

As cápsulas são fornecidas em embalagens. Cada embalagem contém três blisters, cada um contendo sete cápsulas, o que perfaz um total de 21 cápsulas por embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Reino Unido

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Contacte o Titular da Autorização de Introdução no Mercado se pretender esta informação em outro formato.

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

Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

