

NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 5 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 7,5 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 10 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 15 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 20 mg cápsulas
Lenalidomida Tecnigen 25 mg cápsulas

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 2,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 25,25 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 0,47 mg de sódio.

Cada cápsula contém 5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 50,50 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 0,94 mg de sódio.

Cada cápsula contém 7,5 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 75,75 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 1,40 mg de sódio.

Cada cápsula contém 10 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 101,00 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 1,87 mg de sódio.

Cada cápsula contém 15 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 151,50 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 2,81 mg de sódio.

Cada cápsula contém 20 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 202,0 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 3,75 mg de sódio.

Cada cápsula contém 25 mg de lenalidomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 252,50 mg de lactose (na forma de lactose anidra).
Cada cápsula contém 4,68 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 4, com corpo verde e cabeça branca, com um tamanho de 14,3 mm ± 0,3 mm x 5,32 mm.

Lenalidomida Tecnigen 5 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 4, com corpo azul e cabeça azul, com um tamanho de 14,3 mm ± 0,3 mm x 5,32 mm.

Lenalidomida Tecnigen 7,5 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 2, com corpo cinzento e cabeça verde, com um tamanho de 18,0 mm ± 0,3 mm x 6,35 mm.

Lenalidomida Tecnigen 10 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 2, com corpo branco e cabeça verde, com um tamanho de 18,0 mm ± 0,3 mm x 6,35 mm.

Lenalidomida Tecnigen 15 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 0, com corpo branco e cabeça azul, com um tamanho de 21,7 mm ± 0,3 mm x 7,64 mm.

Lenalidomida Tecnigen 20 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 0, com corpo azul e cabeça verde, com um tamanho de 21,7 mm ± 0,3 mm x 7,64 mm.

Lenalidomida Tecnigen 25 mg cápsulas

Cápsulas de tamanho 0, com corpo branco e cabeça branca, com um tamanho de 24,2 mm ± 0,3 mm x 7,66 mm.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

Lenalidomida Tecnigen em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais.

Lenalidomida Tecnigen em terapêutica combinada com dexametasona ou bortezomib e dexametasona ou melfalano e prednisona (ver secção 4.2) é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante com mieloma múltiplo sem tratamento anterior.

Lenalidomida Tecnigen 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 folicular

Lenalidomida Tecnigen em combinação com rituximab (anticorpo anti-CD20) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular previamente tratado (Grau 1 – 3a).

Posologia e modo de administração

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

Para todas as indicações descritas abaixo:

- A dose é modificada com base nos resultados clínicos e laboratoriais (ver secção 4.4).

- São recomendados ajustes da dose, durante o tratamento e reinício do tratamento para controlar a trombocitopenia ou neutropenia de grau 3 ou 4, ou outras toxicidades de grau 3 ou 4 consideradas como estando relacionadas com a lenalidomida.
- Em caso de neutropenia, deve considerar-se a utilização de fatores de crescimento no tratamento dos doentes.
- 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.

Posologia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado (MMRD)

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 a 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.

Passos para redução da dose

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
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	Não aplicável

^a A redução da dose para ambos os medicamentos pode ser independentemente controlada.

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

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

Quando a CAN	Ação recomendada ^a
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 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.

a Ao critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicione um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível posológico da lenalidomida.

Em caso de toxicidade hematológica, a dose de lenalidomida pode ser reintroduzida para o nível posológico seguinte mais elevado (até à dose inicial) se houver melhoria da função da medula óssea (ausência de toxicidade hematológica durante pelo menos 2 ciclos consecutivos: CAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ com uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ no início de um novo ciclo).

Lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona seguida de lenalidomida e dexametasona até à progressão da doença em doentes que não são elegíveis para transplante

Tratamento inicial: Lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

A lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona não pode ser iniciada se a CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 50 \times 10^9/l$.

A dose inicial de lenalidomida recomendada é de 25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 21 dias, em combinação com o bortezomib e a dexametasona. O bortezomib deve ser administrado via injeção subcutânea (1,3 mg/m² de área de superfície corporal), duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias. Para informação adicional acerca da dose, posologia e ajustes de dose de medicamentos administrados em combinação com a lenalidomida, consultar a secção 5.1 e o respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM).

São recomendados até oito tratamentos em ciclos de 21 dias (24 semanas de tratamento inicial).

Tratamento continuado: Lenalidomida em combinação com dexametasona até progressão

Continuar a administração de lenalidomida a 25 mg, uma vez por dia, por via oral, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias, em combinação com a dexametasona. O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Passos para a redução da dose

	Lenalidomida ^a
Dose inicial	25 mg
Nível posológico -1	20 mg
Nível posológico -2	15 mg
Nível posológico -3	10 mg
Nível posológico -4	5 mg
Nível posológico -5	2,5 mg

^a A redução da dose para todos os medicamentos pode ser controlada de forma independente.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem para $< 30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico - 1, uma vez por dia
Para cada queda subsequente abaixo de $30 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 50 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

Quando a CAN	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 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 seRetomar a lenalidomida no nível posológico -1, observam outras toxicidades hematológicasuma vez por dia dependentes da dose para além da neutropenia

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.

a Ao critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicione um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível posológico da lenalidomida.

Lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona seguida de manutenção com lenalidomida 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, por via oral, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias até 9 ciclos, melfalano 0,18 mg/kg por via oral, nos dias 1 a 4 de ciclos repetidos de 28 dias, prednisona 2 mg/kg por via oral, nos dias 1 a 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 em monoterapia, conforme se segue: 10 mg por via oral, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias até à progressão da doença.

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	Não aplicável	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 $< 25 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 25 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida e o melfalano 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.

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

Quando a CAN	Ação recomendada
Diminuem pela primeira vez para $< 0,5 \times 10^9/l$ ^a	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 se observam outras toxicidades hematológicasuma vez por dia dependentes da dose para além da neutropenia	Retomar a lenalidomida no nível posológico -1,
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.

a Ao critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicione um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível posológico da lenalidomida.

Lenalidomida em manutenção em doentes que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais (TACE)

A lenalidomida em manutenção deve ser iniciada depois de uma recuperação hematológica adequada após TACE em doentes sem evidência de progressão. A lenalidomida não pode ser iniciada se a CAN for $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 75 \times 10^9/l$.

Dose recomendada

A dose inicial de lenalidomida recomendada é de 10 mg por via oral, uma vez por dia, continuamente (nos dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias) administrados até à progressão da doença ou intolerância. Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg por via oral, uma vez por dia, se tolerado.

Passos para redução da dose

	Dose inicial (10 mg)	Se a dose for aumentada (15 mg) a
Nível posológico -1	5 mg	10 mg
Nível posológico -2	5 mg (dias 1-21 de 28 em 28 dias)	5 mg
Nível posológico -3	Não aplicável	5 mg (dias 1-21 de 28 em 28 dias)
	Não administrar doses inferiores a 5 mg (dias 1-21 de 28 em 28 dias)	

a Após 3 ciclos de manutenção com lenalidomida, a dose pode ser aumentada para 15 mg por via oral, uma vez por dia, se tolerado.

Trombocitopenia

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Diminuem 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, uma vez por dia
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, uma vez por dia

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

Quando a CAN	Ação recomendada
Diminuem para $< 0,5 \times 10^9/l$	Interromper o tratamento com lenalidomida
Regressam a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Retomar a lenalidomida no nível posológico - 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, uma vez por dia

a Ao critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicione um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível posológico da lenalidomida.

Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN $< 1,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ ou dependente da infiltração da medula óssea por células do plasma, contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/l$.

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.

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.

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.

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

Quando a CAN	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.

a Ao critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicione um fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e mantenha o nível posológico da lenalidomida.

Linfoma folicular (LF)

O tratamento com lenalidomida não pode ser iniciado se a CAN for $< 1 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas for $< 50 \times 10^9/l$, a menos que sejam secundárias à infiltração da medula óssea pelo linfoma.

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 20 mg por via oral, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias, até 12 ciclos de tratamento. A dose inicial recomendada de rituximab é de 375 mg/m² por via intravenosa (IV), todas as semanas no Ciclo 1 (dias 1, 8, 15 e 22) e no dia 1 de cada ciclo de 28 dias dos ciclos 2 a 5.

Passos para a redução de dose

Dose inicial	20 mg uma vez por dia nos dias 1-21, em intervalos de 28 dias
--------------	---

Nível da dose -1	15 mg uma vez por dia nos dias 1-21, em intervalos de 28 dias
Nível da dose -2	10 mg uma vez por dia nos dias 1-21, em intervalos de 28 dias
Nível da dose -3	5 mg uma vez por dia nos dias 1-21, em intervalos de 28 dias

No que respeita aos ajustes posológicos devido à toxicidade com o rituximab, consultar o resumo das características do medicamento correspondente.

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 $\geq 50 \times 10^9/l$	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 $\geq 50 \times 10^9/l$	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2, -3). Não administrar abaixo do nível posológico -3.

Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia

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

^a De acordo com o critério do médico, se a neutropenia for a única toxicidade em qualquer nível posológico, adicionar G-CSF

Linfoma folicular (LF)

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Todos os doentes deverão receber uma profilaxia contra a SLT (alopurinol, rasburicase ou equivalente, de acordo com as normas de orientação da instituição) e ser bem hidratados (por via oral) durante a primeira semana do primeiro ciclo ou durante um período mais longo, se clinicamente indicado. Para fins de monitorização da SLT, deverá obter-se um painel bioquímico dos doentes, realizado semanalmente, durante o primeiro ciclo, e como clinicamente indicado.

O tratamento com lenalidomida pode continuar (dose de manutenção) em doentes com SLT laboratorial ou com SLT clínica de Grau 1 ou, de acordo com o critério do médico, reduzir a dose para um nível abaixo e continuar a administrar lenalidomida. Deve assegurar-se uma hidratação intravenosa vigorosa e o tratamento médico adequado, de acordo com o padrão de cuidados local, até à correção das anomalias eletrolíticas. A terapêutica com rasburicase pode

ser necessária para reduzir a hiperuricémia. A hospitalização do doente fica ao critério do médico.

Em doentes com SLT clínica de graus 2 a 4, interromper a lenalidomida e obter um painel bioquímico semanalmente ou conforme clinicamente indicado. Deve assegurar-se uma hidratação intravenosa vigorosa e o tratamento médico adequado, de acordo com o padrão de cuidados local, até à correção das anomalias eletrolíticas. A terapêutica com rasburicase e a hospitalização do doente ficam ao critério do médico. Quando a SLT se resolver para Grau 0, reiniciar a lenalidomida no nível imediatamente abaixo segundo o critério do médico (ver secção 4.4).

Reação de exacerbação tumoral

De acordo com o critério do médico, 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, pode administrar-se uma terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com corticosteroides durante um período limitado e/ou com analgésicos narcóticos. Em doentes com RET de grau 3 ou 4, suspender o tratamento com lenalidomida e iniciar a terapêutica com AINES, corticosteroides e/ou analgésicos narcóticos. Quando a RET se resolver para um grau ≤ 1 , reiniciar o tratamento com lenalidomida no mesmo nível de dose durante o resto do ciclo. 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).

Todas as indicações

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, reação anafilática, erupção cutânea de grau 4, exantema exfoliativo ou bulhoso ou caso se suspeite de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), de necrólise epidérmica tóxica (NET) ou de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), e não deve ser reiniciada após a descontinuação por estas reações.

Populações especiais

População pediátrica

Lenalidomida Tecnigen 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 5.1).

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 (ver secção 5.1).

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.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante

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).

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 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.

A terapêutica combinada com lenalidomida foi menos tolerada em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, 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.

Mieloma múltiplo: doentes 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.

Linfoma folicular

Em doentes com linfoma folicular tratados com lenalidomida em combinação com rituximab, a taxa global de acontecimentos adversos é semelhante à de doentes com 65 anos ou mais de idade, em comparação com doentes com menos de 65 anos de idade. Não se observou uma diferença global na eficácia entre os dois grupos etários.

Doentes com compromisso renal

A lenalidomida é primariamente 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 ou linfoma folicular.

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 3 na doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, que exige diálise).

Mieloma múltiplo

Função renal (CLcr)	Ajustes da dose
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	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 folicular

Função renal (CLcr)	Ajuste da dose (dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias)
Compromisso renal moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg uma vez por dia ^{1, 2}
Compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise)	Não existem dados disponíveis ³

Doença renal em fase terminal (DRT) (CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise)	Não existem dados disponíveis ³
--	--

¹ A dose pode ser aumentada para 15 mg uma vez por dia após 2 ciclos se o doente tiver tolerado a terapêutica.

² Em doentes com uma dose inicial de 10 mg, no caso de redução da dose para controlar a neutropenia ou trombocitopenia de grau 3 ou 4 ou outra toxicidade de grau 3 ou 4, que se considera como estando relacionada com a lenalidomida, não administrar doses abaixo de 5 mg em dias alternados ou abaixo de 2,5 mg uma vez por dia.

³ Doentes com compromisso renal grave ou com DRT foram excluídos do estudo.

Após iniciar-se a terapêutica com lenalidomida, as modificações subseqüentes 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 Lenalidomida Tecnigen devem ser tomadas por via oral, 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.

Recomenda-se que se prima apenas uma extremidade da cápsula para a retirar do blister reduzindo, por conseguinte, o risco de deformação ou de quebra da cápsula.

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).

Advertências e precauções especiais de utilização

Quando a lenalidomida é administrada em combinação com outros medicamentos, os respetivos Resumos das Características do Medicamento têm de ser consultados antes do início do tratamento.

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 (*a amenorreia posterior à terapêutica antineoplásica ou durante a amamentação não exclui o potencial para engravidar).
- insuficiência ovárica prematura confirmada por um especialista em ginecologia

- salpingo-ooforectomia bilateral ou histerectomia prévias
- genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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;
- a mulher compreende a necessidade de uma contraceção eficaz, sem interrupção, pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, ao longo de toda a duração do tratamento e pelo menos 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;
- a mulher deve ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- a mulher está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;
- a mulher compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- a mulher compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- a mulher 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, 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 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 pelo menos 7 dias após interrupções da dose e/ou suspensão do tratamento.
- compreenderem que se a parceira engravidar enquanto estiverem a tomar Lenalidomida Tecnigen ou pouco tempo após terem parado de tomar Lenalidomida Tecnigen, 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 pelo menos um método de contraceção eficaz durante pelo menos 4 semanas antes de iniciarem a terapêutica, durante a terapêutica e durante pelo menos 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 mieloma múltiplo 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 pelo menos de 4 em 4 semanas, incluindo pelo menos 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.

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 para uma eliminação segura.

Os doentes não podem doar sangue durante a terapêutica, ou durante pelo menos 7 dias a seguir à suspensão da lenalidomida.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 6.6).

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. A prescrição para mulheres com potencial para engravidar pode ter uma duração máxima de tratamento de 4 semanas, de acordo com os regimes posológicos das indicações aprovadas (ver secção 4.2), e a prescrição para todos os outros doentes pode ter uma duração máxima de tratamento de 12 semanas.

Outras advertências e precauções especiais de utilização

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). O risco de tromboembolismo venoso tem sido observado numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona.

Em doentes com mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto, o tratamento com lenalidomida em monoterapia foi associado a um menor risco de tromboembolismo venoso (predominantemente, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) que em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapêutica combinada (ver secções 4.5 e 4.8).

Em doentes com mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida com dexametasona encontra-se associada a um aumento do risco de tromboembolismo arterial (predominantemente enfarte do miocárdio e acontecimentos vasculares cerebrais) tendo este sido observado numa menor extensão com a lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona. O risco de tromboembolismo arterial é mais baixo em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em monoterapia do que em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapêutica de combinação.

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.

Hipertensão pulmonar

Foram notificados casos de hipertensão pulmonar, alguns fatais, em doentes tratados com lenalidomida. Os doentes devem ser avaliados para despistar sinais e sintomas de doença cardiopulmonar subjacente antes de se iniciar a terapêutica com lenalidomida e durante a mesma.

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. Em doentes com linfoma folicular, o esquema de monitorização deve ser semanal durante as primeiras 3 semanas do ciclo 1 (28 dias), em intervalos de 2 semanas nos ciclos 2 até 4 e, depois, no início de cada ciclo subsequente. Pode ser necessária uma interrupção da dose e/ou 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.

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).

A coadministração de lenalidomida com outros mielossuppressores deve ser efetuada com precaução.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que foram submetidos a TACE tratados com lenalidomida em manutenção

As reações adversas do CALGB 100104 incluíram acontecimentos notificados após melfalano em doses elevadas e TACE (MDE/TACE), bem como acontecimentos no período de tratamento de manutenção. Uma segunda análise identificou acontecimentos que ocorreram após o início do tratamento de manutenção. No IFM 2005-02, as reações adversas foram apenas no período de tratamento de manutenção.

Globalmente, observou-se neutropenia de grau 4 com uma frequência superior nos braços da lenalidomida em manutenção em comparação com os braços do placebo em manutenção nos 2 estudos que avaliaram a lenalidomida em manutenção em doentes com MMRD que foram submetidos a TACE (32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 16,4% vs. 0,7% no IFM 2005-02, respetivamente). Foram notificados acontecimentos adversos (AAs) de neutropenia emergentes com o tratamento que levaram à descontinuação da lenalidomida em 2,2% dos doentes no CALGB 100104 e em 2,4% dos doentes no IFM 2005-02, respetivamente. Foi notificada neutropenia febril de grau 4 com frequências semelhantes nos braços da lenalidomida em manutenção em comparação com os braços do placebo em manutenção em ambos os estudos (0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 0,3% vs. 0% no IFM 2005-02, respetivamente). Os doentes devem ser aconselhados a notificarem de imediato

episódios febris, podendo ser necessário proceder-se a uma interrupção do tratamento e/ou reduzir a dose (ver secção 4.2).

Observou-se trombocitopenia de grau 3 e 4 com uma frequência superior nos braços da lenalidomida em manutenção em comparação com os braços do placebo em manutenção nos estudos que avaliaram a lenalidomida em manutenção em doentes com MMRD que foram submetidos a TACE (37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 13,0% vs. 2,9% no IFM 2005-02, 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: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

Foi observada neutropenia de grau 4 com menor frequência no braço da lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona (RVd) do que no braço comparador Rd (2,7% vs 5,9%), no estudo SWOG S0777. Foi notificada neutropenia febril de grau 4 com frequência semelhante no braço RVd e no braço Rd (0,0% vs 0,4%). Os doentes devem ser aconselhados a notificarem de imediato episódios febris, podendo ser necessário proceder-se a uma interrupção do tratamento e/ou reduzir a dose (ver secção 4.2).

Trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada com maior frequência no braço RVd, comparativamente ao braço comparador Rd (17,2% vs 9,4%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas

A neutropenia de grau 4 nos braços da lenalidomida em combinação com dexametasona 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).

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).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante 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).

Mieloma múltiplo: doentes 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).

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).

Linfoma folicular

A combinação de lenalidomida com rituximab em doentes com linfoma folicular está relacionada com uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 em comparação com os doentes no braço do placebo/rituximab. A neutropenia febril e a trombocitopenia de grau 3 ou 4 foram observadas mais frequentemente no braço da lenalidomida/rituximab (ver secção 4.8).

Afeções da tiroide

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 houve aumento da neuropatia periférica observada com lenalidomida em combinação com dexametasona ou melfalano e prednisona ou lenalidomida em monoterapia ou com o uso a longo prazo de lenalidomida para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

A combinação da lenalidomida com bortezomib intravenoso e dexametasona em doentes com mieloma múltiplo está associada a uma frequência aumentada de neuropatia periférica. A frequência foi menor quando o bortezemib foi administrado por via subcutânea. Para mais informações, consulte a secção 4.8 e o RCM do bortezomib.

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). Foram notificados casos de SLT e reação de exacerbação tumoral (RET), incluindo casos fatais (ver secção 4.8). 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.

Linfoma folicular

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. A exacerbação tumoral pode simular a PD. Os doentes que apresentaram uma RET de grau 1 e 2, foram tratados com corticosteroides, com AINEs e/ou com analgésicos narcóticos para controlar os sintomas da RET. A decisão de adotar medidas terapêuticas para a RET deve ser tomada após uma avaliação clínica cuidadosa do doente individual (ver secções 4.2 e 4.8).

Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe SLT. Os doentes devem ser bem hidratados e receber uma profilaxia contra a SLT, juntamente com a obtenção de painéis bioquímicos semanais durante o primeiro ciclo ou durante um período mais longo, se clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações alérgicas e reações cutâneas graves

Foram comunicados casos de reações alérgicas incluindo angioedema, reação anafilática e reações cutâneas graves, incluindo SSJ, NET e DRESS em doentes tratados com lenalidomida (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas destas reações pelos seus médicos prescritores e devem ser instruídos a procurarem assistência médica imediatamente se desenvolverem estes sintomas. A lenalidomida tem de ser descontinuada em caso de angioedema, reação anafilática, erupção cutânea exfoliativa ou

bulhosa ou caso se suspeite de SSJ, NET ou DRESS, 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 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. Os doentes com antecedentes de erupção cutânea grave associada ao tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida.

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 doentes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona, a taxa de incidência de SNMP hematológicas foi de 0,00-0,16 por 100 pessoas/ano e a taxa de incidência SNMP de tumores sólidos foi 0,21-1,04 por 100 pessoas/ano.

O aumento do risco de segundas neoplasias malignas primárias associado à lenalidomida é relevante também no contexto do MMRD após transplante de células estaminais. Embora ainda não tenha sido completamente caracterizado, este risco deverá ser tido em mente ao ponderar utilizar e ao utilizar Lenalidomida Tecnigen neste contexto.

A taxa de incidência de neoplasias malignas hematológicas, sobretudo LMA, SMD e doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin), foi de 1,31 por 100 pessoas/anos braços da lenalidomida e 0,58 por 100 pessoas/ano para os braços do placebo (1,02 por 100 pessoas/ano para doentes expostos à lenalidomida após TACE e 0,60 por 100 pessoas/ano para doentes não expostos à lenalidomida após TACE). A taxa de incidência de SNMP de tumores sólidos foi 1,36 por 100 pessoas/ano para os braços da lenalidomida e 1,05 por 100 pessoas/ano para os braços do placebo (1,26 por 100 pessoas/ano para doentes expostos à lenalidomida após TACE e 0,60 por 100 pessoas/ano para doentes não expostos à lenalidomida após TACE).

Deve ter-se em consideração o risco de ocorrência de SNMP hematológicas antes de se iniciar o tratamento com lenalidomida, 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.

Segundas neoplasias malignas primárias no linfoma folicular

Num estudo do iNHL em recidiva/refratário que incluiu doentes com linfoma folicular, não se observou um aumento do risco de SNMPs no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com o braço do placebo/rituximab. Ocorreu uma SNMP hematológica de LMA em 0,29 por 100 pessoas-anos no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com 0,29 por 100 pessoas-anos em doentes que receberam placebo/rituximab. A taxa de incidência de SNMP hematológica mais tumores sólidos (excluindo cancros da pele não do tipo melanoma) foi de 0,87 por 100 pessoas-anos no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com 1,17 por 100 pessoas-anos em doentes que receberam placebo/rituximab com um seguimento mediano de 30,59 meses (intervalo de 0,6 a 50,9 meses).

Os cancros da pele do tipo não melanoma constituem um risco identificado e incluem carcinomas espinocelulares e carcinomas basocelulares.

Os médicos devem monitorizar os doentes para verificar se existe desenvolvimento de SNMPs. Deve ter-se em consideração tanto o benefício potencial da lenalidomida como o risco de SNMPs quando se considera o tratamento com lenalidomida.

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.

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 em doentes com MMRD que não são elegíveis para transplante, e com lenalidomida em manutenção comparada com placebo em doentes com MMRD que foram submetidos a TACE. 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.

Reativação viral

Foram notificados casos de reativação viral em doentes a receberem lenalidomida, incluindo casos graves de reativação do vírus do herpes zoster ou da hepatite B (VHB).

Alguns dos casos de reativação viral tiveram um desfecho fatal.

Alguns dos casos de reativação do herpes zoster resultaram em disseminação do herpes zoster, meningite por herpes zoster ou herpes zoster oftálmico que exigiu a suspensão

temporária ou a descontinuação permanente do tratamento com lenalidomida e um tratamento antiviral adequado.

Foi raramente notificada reativação da hepatite B em doentes a receberem lenalidomida que tinham sido anteriormente infetados com o vírus da hepatite B. Alguns destes casos progrediram para insuficiência hepática aguda resultando em descontinuação da lenalidomida e em tratamento antiviral adequado. Deve estabelecer-se o estado do vírus da hepatite B antes de se iniciar o tratamento com lenalidomida. No caso dos doentes que tiverem um teste positivo para a infeção pelo VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especialista no tratamento da hepatite B. Deve ter-se precaução ao utilizar-se a lenalidomida em doentes anteriormente infetados com o VHB, incluindo doentes que são anti-HBc positivos mas HBsAg negativos. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de infeção ativa com o VHB durante a terapêutica.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, em doentes a receberem lenalidomida. A LMP foi notificada a partir de vários meses até vários anos após o início do tratamento com lenalidomida. Os casos ocorreram normalmente, em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou com tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras. Os médicos devem monitorizar os doentes em intervalos regulares e considerar a possibilidade de LMP em doentes que apresentem sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou o agravamento dos mesmos no diagnóstico diferencial. Os doentes também devem ser aconselhados a informar os companheiros ou cuidadores sobre o seu tratamento uma vez que podem aperceber-se de sintomas de que o doente não tenha consciência.

A avaliação para despiste de LMP deve basear-se num exame neurológico, na imagem de ressonância magnética do cérebro e na análise do líquido cefalorraquidiano, para deteção do ADN do vírus JC (JCV), através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da biópsia cerebral com pesquisa de JCV. Um resultado de PCR negativo para a presença de JCV não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e a avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo.

Se houver suspeita de LMP, o tratamento com lenalidomida deve ser suspenso até ter sido excluída a existência de LMP. Se se confirmar a LMP, a lenalidomida deve ser descontinuada permanentemente.

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 \geq 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 \geq 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.

Intolerância à lactose

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

Lenalidomida Tecnigen contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio"

Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Contracetivos orais

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

Varfarina

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

Digoxina

A administração concomitante com lenalidomida 10 mg uma vez por 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 utilização clínica (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 uma vez por dia) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de doses múltiplas da lenalidomida (25 mg uma vez por 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.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Dado o potencial teratogénico, a lenalidomida tem de ser prescrita nas condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secção 4.4), a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar.

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 malformação em símios semelhante à descrita 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.

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.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que foram submetidos a TACE tratados com lenalidomida em manutenção

Foi seguida uma abordagem conservadora para determinar as reações adversas do CALGB 100104. As reações adversas descritas na tabela 1 incluíram acontecimentos notificados após MDE/TACE, bem como acontecimentos do período de tratamento de manutenção. Uma segunda análise que identificou acontecimentos que ocorreram após o início do tratamento de manutenção sugere que as frequências descritas na tabela 1 podem ser superiores às efetivamente observadas durante o período de tratamento de manutenção. No IFM 2005-02, as reações adversas foram apenas no período de tratamento de manutenção.

As reações adversas graves observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em manutenção do que com o placebo foram:

- Pneumonia (10,6%; termo combinado) no IFM 2005-02
- Infecção pulmonar (9,4% [9,4% após o início do tratamento de manutenção]) no CALGB 100104

No estudo IFM 2005-02, as reações adversas observadas com maior frequência com a lenalidomida em manutenção do que com o placebo foram neutropenia (60,8%), bronquite

(47,4%), diarreia (38,9%), nasofaringite (34,8%), espasmos musculares (33,4%), leucopenia (31,7%), astenia (29,7%), tosse (27,3%), trombocitopenia (23,5%), gastroenterite (22,5%) e pirexia (20,5%).

No estudo CALGB 100104, as reações adversas observadas com maior frequência com a lenalidomida em manutenção do que com o placebo foram neutropenia (79,0% [71,9% após o início do tratamento de manutenção]), trombocitopenia (72,3% [61,6%]), diarreia (54,5% [46,4%]), erupção cutânea (31,7% [25,0%]), infecção das vias respiratórias superiores (26,8% [26,8%]), fadiga (22,8% [17,9%]), leucopenia (22,8% [18,8%]) e anemia (21,0% [13,8%]).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado doentes que não são elegíveis para transplante a receber tratamento com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

No estudo SWOG S0777, as reações adversas graves que foram observadas com maior frequência ($\geq 5\%$) com a lenalidomida em combinação com bortezomib intravenoso e dexametasona do que com a lenalidomida em combinação com dexametasona foram:

- Hipotensão (6,5%), infecção pulmonar (5,7%), desidratação (5,0%)

As reações adversas que foram observadas com maior frequência com a lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona do que com a lenalidomida em combinação com a dexametasona foram: fadiga (73,7%), neuropatia periférica (71,8%), trombocitopenia (57,6%), obstipação (56,1%), hipocalcemia (50,0%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante 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: doentes que não são elegíveis para transplante 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: doentes com pelo menos uma terapêutica anterior

Em dois estudos de fase 3 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%).

Linfoma folicular

O perfil de segurança global da lenalidomida em combinação com rituximab em doentes com linfoma folicular previamente tratado, baseou-se em dados de 294 doentes obtidos do estudo de fase 3, controlado e aleatorizado NHL-007. Além disso, as reações adversas medicamentosas obtidas do estudo de apoio NHL-008 foram incluídas na Tabela 5.

As reações adversas graves observadas mais frequentemente (com uma diferença pelo menos de 1 ponto percentual no estudo NHL-007 no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com o braço do placebo/rituximab foram:

- Neutropenia febril (2,7%)
- Embolia pulmonar (2,7%)
- Pneumonia (2,7%)

No estudo NHL-007, as reações adversas observadas mais frequentemente no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com o braço do placebo/rituximab (com uma frequência pelo menos 2% mais elevada entre braços) foram neutropenia (58,2%), diarreia (30,8%), leucopenia (28,8%), obstipação (21,9%), tosse (21,9%) e fadiga (21,9%).

Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados com lenalidomida encontram-se listadas abaixo 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 reações adversas foram incluídas sob a categoria apropriada na tabela abaixo de acordo com a frequência mais elevada observada em qualquer um dos principais ensaios clínicos.

Resumo tabulado para a monoterapia no MM

A tabela seguinte é derivada de dados recolhidos durante os estudos no MMRD em doentes que foram submetidos a TACE tratados com lenalidomida em manutenção. Os dados não foram ajustados de acordo com a duração mais longa de tratamento nos braços contendo lenalidomida que continuaram até à progressão da doença versus os braços de placebo nos estudos de referência do mieloma múltiplo (ver secção 5.1).

Tabela 1. Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) notificadas em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapêutica de manutenção

Classes de sistemas de órgãos/Termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Infeções e infestações	Muito frequentes Pneumonia◊, a, infeção das vias respiratórias superiores, infeção neutropénica, bronquite◊, gripe◊, gastroenterite◊, sinusite, nasofaringite, rinite Frequentes Infeção◊, infeção do trato urinário◊,*, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção pulmonar◊	Muito frequentes Pneumonia◊,a, infeção neutropénica Frequentes Sépsis◊,b, bacteriemia, infeção pulmonar◊, infeção bacteriana das vias respiratórias inferiores, bronquite◊, gripe◊, gastroenterite◊, herpes zoster◊, infeção◊

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)	Frequentes Síndrome mielodisplásica ^{◇,*}	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia	Muito frequentes Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia Frequentes Pancitopenia [◇]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Hipocaliemia	Frequentes Hipocaliemia, desidratação
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Parestesia Frequentes Neuropatia periférica	Frequentes Cefaleias
Vasculopatias	Frequentes Embolia pulmonar ^{◇,*}	Frequentes Trombose venosa profunda ^{^,◇,d}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Tosse Frequentes Dispneia [◇] , rinorreia	Frequentes Dispneia [◇]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas Frequentes Vómitos, dor na parte superior do abdómen	Frequentes Diarreia, vômitos, náuseas
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes Alteração das provas de função hepática	Frequentes Alteração das provas de função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Erupção cutânea, pele seca	Frequentes Erupção cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Espasmos musculares Frequentes Mialgia, dor musculoesquelética	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga, astenia, pirexia	Frequentes Fadiga, astenia

Reações adversas notificadas como graves em ensaios clínicos em doentes com MMRD que foram submetidos a TACE

Aplica-se apenas a reações adversas medicamentosas graves

[^] Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas seleccionadas

a O termo combinado do AA "pneumonia" inclui os seguintes termos preferidos (TPs): broncopneumonia, pneumonia lobar, pneumonia por Pneumocystis jiroveci, pneumonia, pneumonia por Klebsiella, pneumonia por Legionella, pneumonia por micoplasma, pneumonia pneumocócica, pneumonia estreptocócica, pneumonia viral, doença pulmonar, pneumonite

b O termo combinado do AA "sepsis" inclui os seguintes TPs: sepsis bacteriana, sepsis pneumocócica, choque séptico, sepsis estafilocócica

c O termo combinado do AA "neuropatia periférica" inclui os seguintes TPs: neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia

d O termo combinado do AA "trombose venosa profunda" inclui os seguintes TPs: trombose venosa profunda, trombose, trombose venosa

Resumo tabulado para a terapêutica combinada em MM

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).

Tabela 2. Reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em ensaios clínicos com doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona, dexametasona ou melfalano e prednisona

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

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Hipocalemia◊,◊,◊, hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia◊, hiponatremia◊, desidratação◊,◊, perda de apetite◊,◊, perda de peso Frequentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia+	Frequentes Hipocalemia◊,◊,◊, hiperglicemia, hipocalcemia◊, diabetes mellitus◊, hipofosfatemia, hiponatremia◊, hiperuricemia, gota, desidratação◊,◊, perda de apetite◊,◊, perda de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes Depressão, insónias Pouco frequentes Perda da líbido	Frequentes Depressão, insónias
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Neuropatias periféricas◊,◊, parestesias, tonturas◊,◊, tremores, disgeusia, cefaleias Frequentes Ataxia, diminuição do equilíbrio, síncope◊,◊, nevrálgia, disestesia	Muito frequentes Neuropatias periférica◊ Frequentes Acidente vascular cerebral◊, tonturas◊, síncope◊,◊, nevrálgia Pouco frequentes Hemorragia intracraniana^, acidente isquémico transitório, isquémia cerebral
Afeções oculares	Muito frequentes Cataratas, visão desfocada Frequentes Acuidade visual reduzida	Frequentes Cataratas Pouco frequentes Cegueira
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos	
Cardiopatias	Frequentes Fibrilhação auricular◊,◊,◊, bradicardia Pouco frequentes Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares	Frequentes Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)^,◊, fibrilhação auricular◊,◊,◊, insuficiência cardíaca congestiva◊, taquicardia, insuficiência cardíaca◊,◊, isquémia do miocárdio◊
Vasculopatias	Muito frequentes Acontecimentos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^,◊,◊,◊, hipotensão◊◊ Frequentes Hipertensão, equimose^	Muito frequentes Acontecimentos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar^,◊,◊,◊ Frequentes Vasculite, hipotensão◊,◊, hipertensão Pouco frequentes Isquémia, isquémia periférica, trombose venosa dos seios

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
		intracranianos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p>Muito frequentes Dispneia◊,◊◊, epistaxe^, tosse</p> <p>Frequentes Disfonia</p>	<p>Frequentes Dificuldade respiratória◊, dispneia◊,◊◊, dor pleurítica◊◊, hipóxia◊◊</p>
Doenças gastrointestinais	<p>Muito frequentes Diarreia◊,◊◊, obstipação◊, dor abdominal◊, náuseas, vômitos◊◊, dispepsia, boca seca, estomatite</p> <p>Frequentes Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)^,◊◊, disfagia</p> <p>Pouco frequentes Colite, tiifite</p>	<p>Frequentes Hemorragia do trato gastrointestinal^,◊,◊◊, obstrução do intestino delgado◊◊, diarreia◊◊, obstipação◊, dor abdominal◊, náuseas, vômitos◊◊</p>
Afeções hepatobiliares	<p>Muito frequentes Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase</p> <p>Frequentes Lesão hepatocelular◊◊, alteração das provas de função hepática◊, hiperbilirrubinemia</p> <p>Pouco frequentes Insuficiência hepática^</p>	<p>Frequentes Colestase◊, hepatotoxicidade, lesão hepatocelular◊◊, aumento da alanina aminotransferase, alteração das provas de função hepática◊</p> <p>Pouco frequentes Insuficiência hepática^</p>

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

◇◇ Reações adversas notificadas como graves em ensaios clínicos em doentes com MMRD tratados com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas notificadas como graves em ensaios clínicos em doentes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona, ou com melfalano e prednisona

+ Aplica-se apenas a reações adversas medicamentosas graves

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

Tabela 5: RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma folicular tratados com lenalidomida em combinação com rituximab

Classes de sistemas de órgãos / Termo preferido	Todas as RAM/Frequência	RAM de Grau 3-4/Frequência
Infeções e infestações	Muito frequentes Infeção das vias respiratórias superiores Frequentes Pneumonia◇, gripe, bronquite, sinusite, infeção das vias urinárias	Frequentes Pneumonia◇, sépsis, infeção pulmonar, bronquite, gastroenterite, sinusite, infeção das vias urinárias, celulite◇
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Muito frequentes Exacerbação tumoral^ Frequentes Carcinoma espinocelular da pele◇^,+	Frequentes Carcinoma basocelular^,◇
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Neutropenia^,◇, anemia◇, trombocitopenia^, leucopenia** Linfopenia***	Muito frequentes Neutropenia^,◇ Frequentes Anemia◇, trombocitopenia^, neutropenia febril◇, pancitopenia, leucopenia**, linfopenia***
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Diminuição do apetite, hipocaliemia Frequentes Hipofosfatemia, desidratação	Frequentes Desidratação, hipercaliemia◇, hipocaliemia, hipofosfatemia, hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes Depressão, insónia	
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Cefaleias, tonturas Frequentes Neuropatia sensorial periférica, disgeusia	Frequentes Síncope
Cardiopatias	Pouco frequentes Arritmia◇	
Vasculopatias	Frequentes Hipotensão	Frequentes Embolia pulmonar^,◇, hipotensão

Classes de sistemas de órgãos / Termo preferido	Todas as RAM/Frequência	RAM de Grau 3-4/Frequência
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Dispneia◊, tosse Frequentes Dor orofaríngea, disfonia	Frequentes Dispneia◊
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Dor abdominal◊, diarreia, obstipação, náuseas, vômitos, dispepsia Frequentes Dor na região superior do abdómen, estomatite, xerostomia	Frequentes Dor abdominal◊, diarreia, obstipação, estomatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Erupção cutânea*, prurido Frequentes Pele seca, suores noturnos, eritema	Frequentes Erupção cutânea*, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Espasmos musculares, lombalgia, artralgia Frequentes Dor nas extremidades, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço	Frequentes Fraqueza muscular, dor no pescoço
Doenças renais e urinárias		Frequentes Lesão renal aguda◊
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Pirexia◊, fadiga, astenia ligeira, edema periférico Frequentes Mal-estar, arrepios	Frequentes Fadiga, astenia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes Aumento da alanina aminotransferase Frequentes Diminuição do peso, aumento da bilirrubina no sangue	

^ Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas seleccionadas Algoritmo aplicado para o linfoma folicular:

Ensaio de fase 3 controlado:

o RAMs no NHL-007 - Todos os AAs emergentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos no braço da lenalidomida/rituximab e uma frequência pelo menos 2,0% mais elevada (%) no braço da Len em comparação com o braço de controlo - (População de segurança)

RAMs de grau 3/4 no NHL-007 - Todos os AAs emergentes do tratamento de grau 3 ou grau 4 com pelo menos 1,0% dos indivíduos no braço da lenalidomida/rituximab e uma frequência pelo menos 1,0% mais elevada no braço da Len em comparação com o braço de controlo - (População de segurança)

RAMs graves no NHL-007 - Todos os AAs emergentes do tratamento graves com pelo menos 1,0% dos indivíduos no braço da lenalidomida/rituximab e uma frequência pelo menos 1,0% mais elevada no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com o braço de controlo - (População de segurança)

Ensaio de fase 3 - LF de braço único:

RAMs no NHL-008 - Todos os AAs emergentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos
RAMs de grau 3/4 no NHL-008 - Todos os AAs emergentes do tratamento de grau 3 ou grau 4 notificados em $\geq 1,0\%$ dos indivíduos

RAMs graves no NHL-008 - Todos os AAs emergentes do tratamento graves notificados em $\geq 1,0\%$ dos indivíduos

Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma folicular
+ Aplica-se apenas a reações adversas medicamentosas graves

Erupção cutânea inclui os termos preferidos: erupção cutânea e erupção cutânea maculopapular

** Leucopenia inclui os termos preferidos: leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos

***Linfopenia inclui os termos preferidos de linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos

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 6. 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
Infeções e infestações	Desconhecido Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B	Desconhecido Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Raros Síndrome de lise tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido Hemofilia adquirida	
Doenças do sistema imunitário	Raros Reação anafilática ^ Desconhecido Rejeição de transplante de órgão sólido	Raros Reação anafilática ^
Doenças endócrinas	Frequentes Hipertiroidismo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes Hipertensão pulmonar	Raros Hipertensão pulmonar Desconhecido Pneumonite intersticial
Doenças gastrointestinais		Desconhecido Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso) ^
Afeções hepatobiliares	Desconhecido Insuficiência hepática aguda ^, hepatite tóxica ^, hepatite citolítica ^, hepatite colestática ^, hepatite citolítica/colestática mista ^	Desconhecido Insuficiência hepática aguda ^, hepatite tóxica ^

Classes de sistemas de órgãos / termo preferido	Todas as RAM / Frequência	RAM de Grau 3-4 / Frequência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Pouco frequentes Angioedema Raros Síndrome de Stevens-Johnson^ Necrólise epidérmica tóxica^ Desconhecido Vasculite leucocitoclástica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos^

^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. Em símios, a lenalidomida induziu malformações semelhantes às descritas para a talidomida (ver secções 4.6 e 5.3). Se a lenalidomida for tomada durante a gravidez é de prever um efeito teratogénico da lenalidomida no ser humano.

Neutropenia e trombocitopenia

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que foram submetidos a TACE tratados com lenalidomida em manutenção

A lenalidomida em manutenção após TACE está associada a uma maior frequência de neutropenia de grau 4 em comparação com o placebo em manutenção (32,1% vs.26,7% [16,1% vs. 1,8% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 16,4% vs.0,7% no IFM 2005-02, respetivamente). Foram notificados AAs de neutropenia emergentes com o tratamento que levaram à descontinuação da lenalidomida em 2,2% dos doentes no CALGB 100104 e em 2,4% dos doentes no IFM 2005-02, respetivamente. Foi notificada neutropenia febril de grau 4 com frequências semelhantes nos braços da lenalidomida em manutenção em comparação com os braços do placebo em manutenção em ambos os estudos (0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 0,3% vs. 0% no IFM 2005-02, respetivamente).

A lenalidomida em manutenção após TACE está associada a uma maior frequência de trombocitopenia de grau 3 ou 4 em comparação com o placebo em manutenção (37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% após o início do tratamento de manutenção] no CALGB 100104 e 13,0% vs. 2,9% no IFM 2005-02, respetivamente).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado doentes que não são elegíveis para transplante a receber tratamento com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona

Foi observada neutropenia de grau 4 com menor frequência no braço da lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona (RVd) do que no braço comparador Rd (2,7% vs 5,9%), no estudo SWOG S0777. Foi notificada neutropenia febril de grau 4 com frequência semelhante no braço RVd e no braço Rd (0,0% vs 0,4%).

Trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi observada com maior frequência no braço RVd, comparativamente ao braço comparador Rd (17,2% vs 9,4%).

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona

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

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

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante 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 frequência de neutropenia de grau 4 (34,1% no MPR+R/MPR+p) em comparação com o MPp+p (7,8%). Observou-se uma maior frequência 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 frequência de trombocitopenia de grau 3 e 4 (40,4% no MPR+R/MPR+p) em comparação com o MPp+p (13,7%).

Mieloma múltiplo: doentes 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).

Doentes com linfoma folicular

A combinação de lenalidomida com rituximab no linfoma folicular está relacionada com uma maior incidência de neutropenia de grau 3 ou 4 (50,7% nos doentes tratados com lenalidomida/rituximab em comparação com 12,2% nos doentes tratados com placebo/rituximab). Todos os casos de neutropenia de grau 3 ou 4 foram reversíveis após interrupção da dose, redução da dose e/ou cuidados de suporte com fatores de crescimento. Além disso, observou-se com pouca frequência neutropenia febril (2,7% dos doentes tratados com lenalidomida/rituximab em comparação com 0,7% dos doentes tratados com placebo/rituximab).

A combinação de lenalidomida com rituximab também está relacionada com uma maior incidência de trombocitopenia de grau 3 ou 4 (1,4% nos doentes tratados com lenalidomida/rituximab em comparação com 0% nos doentes tratados com placebo/rituximab).

Tromboembolismo venoso

Um risco acrescido de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar (EP) está associado à combinação de lenalidomida com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo e, num menor grau em doentes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona ou em doentes com mieloma múltiplo 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 e reações cutâneas graves

Foram comunicados casos de reações alérgicas incluindo angioedema, reação anafilática e reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, NET e DRESS, com a utilização de terapêutica com lenalidomida. Foi referida na literatura a existência de uma possível reação cruzada entre a lenalidomida e a talidomida. Os doentes com antecedentes de erupção cutânea grave associada ao tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida (ver secção 4.4).

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 MDE/TACE (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 comparação com talidomida em combinação com melfalano e prednisona.

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).

No estudo NHL-007, a RET foi notificada em 19/146 (13,0%) dos doentes no braço da lenalidomida/rituximab versus 1/148 (0,7%) dos doentes no braço do placebo/rituximab. A maioria das RET (18 num total de 19) notificadas no braço da lenalidomida/rituximab ocorreram durante os primeiros dois ciclos de tratamento. Um doente com LF no braço da lenalidomida/rituximab teve um acontecimento de RET de grau 3 versus nenhum doente no braço do placebo/rituximab. No estudo NHL-008, 7/177 (4,0%) dos doentes com LF tiveram RET; (3 notificações foram de casos com uma gravidade de grau 1 e 4 notificações foram de casos com uma gravidade de grau 2), enquanto que 1 notificação foi considerada grave. No estudo NHL-007, ocorreram RET em 2 doentes com LF (1,4%) no braço da lenalidomida/rituximab e em nenhum doente com LF no braço do placebo/rituximab; nenhum

dos doentes teve um acontecimento de grau 3 ou 4. Ocorreu uma RET num doente com LF (0,6%) no estudo NHL-008. Este acontecimento único foi identificado como uma reação adversa grave de grau 3. No que respeita ao estudo NHL-007, nenhum dos doentes teve de descontinuar a terapêutica com lenalidomida/rituximab devido a RET ou a SLT.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 – Imunomoduladores. Código ATC: L04AX04.

Mecanismo de ação

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). Em células hematopoiéticas, a lenalidomida ligada ao cereblon recruta os substratos proteicos Aiolos e Ikaros, que são fatores de transcrição linfoides, levando à sua ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores diretos.

Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação e intensifica a apoptose de certas células tumorais hematopoiéticas (incluindo os plasmócitos tumorais do MM, as células tumorais do linfoma folicular e as células com deleções do cromossoma 5), intensifica a imunidade mediada pelas células T e pelas células Natural Killer (NK) e aumenta o número de células NK, T e T NK. Em SMD com Del (5q), demonstrou-se que a lenalidomida inibe seletivamente o clone anormal aumentando a apoptose de células com Del (5q).

A combinação de lenalidomida e rituximab aumenta a ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpos) e a apoptose tumoral direta em células de linfoma folicular.

O mecanismo de ação da lenalidomida também inclui atividades adicionais como propriedades antiangiogénicas e pró-eritropoiéticas. A lenalidomida inibe a angiogénese bloqueando a

migração e a adesão das células endoteliais e a formação de microvasos, aumenta a produção de hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- α e IL-6) pelos monócitos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da lenalidomida foram avaliadas em seis estudos de fase 3 no mieloma múltiplo recém-diagnosticado, em dois estudos de fase 3 no mieloma múltiplo em recidiva e refratário, num estudo de fase 3 e num estudo de fase 2 nas síndromes mielodisplásicas, num de fase 2 no linfoma de células do manto e num estudo de fase 3 e num estudo de fase 3b no INHL, conforme descrito abaixo.

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Lenalidomida em manutenção em doentes que foram submetidos a TACE

A eficácia e segurança da lenalidomida em manutenção foi avaliada em dois estudos de fase 3 multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, com 2 braços em grupo paralelo, controlados com placebo: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

CALGB 100104

Eram elegíveis doentes entre os 18 e 70 anos de idade com MM ativo a requerer tratamento e sem progressão anterior após o tratamento inicial.

No período de 90-100 dias após o TACE, os doentes eram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem lenalidomida ou placebo em manutenção. A dose de manutenção era de 10 mg uma vez por dia, nos dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias (aumentada até 15 mg uma vez por dia após 3 meses na ausência de toxicidade limitante da dose) e o tratamento continuava até à progressão da doença.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) desde a aleatorização até à data da progressão ou morte, o que ocorresse primeiro; o estudo não foi orientado para o parâmetro de avaliação de sobrevida global. No total, foram aleatorizados 460 doentes: 231 doentes para a lenalidomida e 229 doentes para o placebo. As características demográficas e relacionadas com a doença eram equilibradas entre ambos os braços.

O estudo foi realizado sem ocultação por recomendação da Comissão de Monitorização de Dados após a ultrapassagem do limiar para uma análise interina pré-planeada da PFS. Após a desocultação, os doentes do braço do placebo puderam passar para o outro braço para receberem lenalidomida antes da progressão da doença.

Os resultados da PFS após a desocultação, após uma análise interina pré-planeada, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de 17 de dezembro de 2009 (seguimento de 15,5 meses) demonstraram uma redução de 62% do risco de progressão da doença ou morte a favor da lenalidomida (RR = 0,38; IC 95% 0,27; 0,54; p <0,001). A PFS mediana global foi de 33,9 meses (IC 95% NE, NE) no braço da lenalidomida versus 19,0 meses (IC 95% 16,2; 25,6) no braço do placebo.

O benefício da PFS foi observado tanto no subgrupo de doentes com CR como no subgrupo de doentes que não tinham alcançado CR.

Os resultados do estudo, utilizando uma data de fecho de dados (cut off) de 1 de fevereiro de 2016, estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7. Resumo dos dados globais de eficácia

	Lenalidomida (N = 231)	= Placebo (N = 229)
PFS avaliada pelo investigador		
Tempo de PFS medianoa, meses (IC 95%) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
RR [IC 95%] ^c ; valor de pd	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2 ^e		
Tempo de PFS2 medianoa, meses (IC 95%) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)

RR [IC 95%]c; valor de pd	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Sobrevida global		
Tempo de OS mediana, meses (IC 95%)b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Taxa de sobrevida aos 8 anos, % (EP)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
RR [IC 95%]c; valor de pd	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Seguimento		
Medianaf (mín., máx.), meses: todos os doentes sobreviventes	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

IC = intervalo de confiança; RR = razão do risco; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; PFS = sobrevida livre de progressão;

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

b O IC 95% sobre a mediana.

c Com base no modelo dos riscos proporcionais de Cox que comparava as funções de risco associadas aos braços de tratamento indicados.

d O valor de p baseia-se nas diferenças das curvas do teste de log-rank não estratificado de Kaplan-Meier em relação aos braços de tratamento indicados.

e Parâmetro de avaliação exploratório (PFS2). A lenalidomida recebida por indivíduos do braço do placebo que passaram para o outro braço antes da PD após a desocultação do estudo não foi considerada terapêutica de segunda linha.

f Seguimento mediano pós-TACE em todos os indivíduos sobreviventes.

Datas de fecho dos dados: 17 dez 2009 e 01 fev 2016

IFM 2005-02

Eram elegíveis doentes com < 65 anos de idade aquando do diagnóstico que foram submetidos a TACE e que atingiram pelo menos uma resposta estável à doença na altura da recuperação hematológica. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem lenalidomida ou placebo em manutenção (10 mg, uma vez por dia, nos dias 1-28 de ciclos repetidos de 28 dias, aumentados até 15 mg, uma vez por dia, após 3 meses na ausência de toxicidade limitante da dose) após 2 regimes de consolidação com lenalidomida (25 mg/dia, dias 1-21 de um ciclo de 28 dias). O tratamento continuava até à progressão da doença.

O parâmetro de avaliação primário foi a PFS definida desde a aleatorização até à data da progressão ou morte, o que ocorresse primeiro; o estudo não foi orientado para o parâmetro de avaliação de sobrevida global. No total, foram aleatorizados 614 doentes: 307 doentes para a lenalidomida e 307 doentes para o placebo.

O estudo foi realizado sem ocultação por recomendação da Comissão de Monitorização de Dados após a ultrapassagem do limiar para uma análise interina pré-planeada da PFS. Após a desocultação, os doentes que estavam a receber placebo não foram transferidos para a terapêutica com lenalidomida antes de progressão da doença. O braço da lenalidomida foi descontinuado, como medida de segurança pró-ativa, após a observação de um desequilíbrio das SNMP (ver secção 4.4).

Os resultados da PFS após a desocultação, após uma análise interina pré-planeada, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de 7 de julho de 2010 (31,4 meses de seguimento) demonstrou uma redução de 48% do risco de progressão da doença ou morte a favor da lenalidomida (RR = 0,52; IC 95% 0,41; 0,66; p <0,001). A PFS mediana global foi de 40,1 meses (IC 95% 35,7; 42,4) no braço da lenalidomida versus 22,8 meses (IC 95% 20,7; 27,4) no braço do placebo.

O benefício da PFS foi inferior no subgrupo de doentes com CR do que no subgrupo de doentes que não tinham alcançado CR.

A PFS atualizada, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de 1 de fevereiro de 2016 (96,7 meses de seguimento) continua a demonstrar uma vantagem em termos de PFS: RR = 0,57 (IC 95% 0,47; 0,68; p < 0,001). A PFS mediana global foi de 44,4 meses (39,6; 52,0) no braço da lenalidomida versus 23,8 meses (IC 95% 21,2; 27,3) no braço do placebo. No caso da PFS2, a RR observada foi de 0,80 (IC 95% 0,66; 0,98; p = 0,026) para a lenalidomida

versus o placebo. A PFS2 mediana global foi de 69,9 meses (IC 95% 58,1; 80,0) no braço da lenalidomida versus 58,4 meses (IC 95% 51,1; 65,0) no braço do placebo. No caso da OS, a RR observada foi de 0,90 (IC 95% 0,72; 1,13; $p = 0,355$) para a lenalidomida versus o placebo. O tempo de sobrevida mediano global foi de 105,9 meses (IC 95% 88,8; NE) no braço da lenalidomida versus 88,1 meses (IC 95% 80,7; 108,4) no braço do placebo.

Lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona em doentes que não são elegíveis para transplante de células estaminais

O estudo SWOG S0777 avaliou a associação de bortezomib a um tratamento inicial de base com lenalidomida e dexametasona, seguido de Rd contínuo até progressão da doença, em doentes com mieloma múltiplo não tratado previamente que não são elegíveis para transplante ou são elegíveis para transplante sem plano de realização de transplante imediato.

Doentes do braço da lenalidomida, bortezomib e dexametasona (RVd) receberam lenalidomida 25 mg, uma vez por dia, por via oral, nos dias 1 a 14, bortezomib por via intravenosa a 1,3 mg/m² aos dias 1, 4, 8 e 11, e dexametasona 20 mg, uma vez por dia, por via oral, aos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, em ciclos repetidos de 21 dias, até oito ciclos de 21 dias (24 semanas). Os doentes do braço da lenalidomida e dexametasona (Rd) receberam lenalidomida 25 mg/dia, por via oral, dos dias 1 a 21, e dexametasona 40 mg/dia, por via oral, aos dias 1, 8, 15 e 22, em ciclos repetidos de 28 dias, até seis ciclos de 28 dias (24 semanas). Os doentes de ambos os braços tomaram Rd de forma continuada: lenalidomida 25 mg, uma vez por dia, por via oral, dos dias 1 a 21, e dexametasona 40 mg, uma vez por dia, por via oral, aos dias 1, 8, 15 e 22, em ciclos repetidos de 28 dias. O tratamento foi continuado até progressão da doença.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia no estudo foi a sobrevida livre de progressão (PFS). No total foram incluídos 523 doentes no estudo, com 263 doentes aleatorizados para o RVd e 260 doentes aleatorizados para o Rd. Os dados demográficos e as características dos doentes relacionadas com a doença no início do estudo estavam bem equilibradas entre os braços.

Os resultados da PFS, conforme avaliado pelo IRAC, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de 5 de novembro de 2015 (seguimento de 50,6 meses), mostraram uma redução de 24% no risco de progressão da doença ou morte a favor do RVd (RR = 0,76; IC 95% 0,61; 0,94; $p = 0,010$). A PFS mediana global foi de 42,5 meses (IC 95% CI 34,0, 54,8) no braço RVd versus 29,9 meses (IC 95% 25,6; 38,2) no braço Rd. O benefício foi observado independentemente da elegibilidade para o transplante de células estaminais.

Os resultados do estudo, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de 1 de dezembro de 2016, onde o tempo de seguimento mediano para todos os doentes sobreviventes foi de 69,0 meses, são apresentados na Tabela 8. O benefício favorecendo o RVd foi observado independentemente da elegibilidade para o transplante de células estaminais.

Tabela 8. Resumo dos dados globais de eficácia

	Tratamento inicial	
	RVd (ciclos de 3 semanas x 8) (N = 263)	Rd (ciclos de 4 semanas x 6) (N = 260)
PFS avaliada pelo IRAC (meses)		
Tempo de PFS medianoa, meses (IC 95%) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
RR [IC 95%] ^c ; valor de pd	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Sobrevida global (meses)		
Tempo de OS medianoa, meses (IC 95%) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
RR [IC 95%] ^c ; valor de pd	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Resposta - n (%)		
Resposta global: CR, VGPR, ou PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)

Seguimento (meses)		
Mediana (mín., máx.): todos os doentes	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

IC = intervalo de confiança; RR = razão do risco; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; PFS = sobrevida livre de progressão.

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

b IC 95% bilateral sobre o tempo mediano.

c Com base no modelo dos riscos proporcionais de Cox não estratificados que comparava as funções de risco associadas aos braços de tratamento indicados (RVd:Rd).

d O valor de p baseia-se no teste de log-rank não estratificado.

e O seguimento mediano foi calculado a partir da data de aleatorização.

Data de fecho dos dados (cut off) = 1 dezembro de 2016.

Resultados atualizados de sobrevida global, utilizando uma data de fecho dos dados (cut off) de maio de 2018 (seguimento mediano para doentes sobreviventes de 84,2 meses), continuam a demonstrar vantagem na sobrevida global, favorecendo o RVd: RR = 0,73 (IC 95% 0,57; 0,94; p = 0,014). A proporção de indivíduos vivos após 7 anos foi de 54,7% no braço RVd versus 44,7% no braço Rd.

Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes que não são elegíveis para transplantação de células estaminais

A segurança e eficácia da lenalidomida foram avaliadas num estudo de fase 3, 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 de 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 sobrevivência 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 9:

Tabela 9. 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 medianoa, 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 pd			
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		
PFS2e - (meses)			
Mediana do tempo de PFS2 medianoa, 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 pd			
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 medianoa, 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 pd			
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)			
Medianaf (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 mielomag 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			
Medianaa (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 ≤ 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 terapêutica de manutenção em doentes que não são elegíveis para transplante

A segurança e eficácia da lenalidomida foi avaliada num estudo (MM-015) de fase 3, 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 terapêutica 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 a 4 de ciclos repetidos de 28 dias; prednisona 2 mg/kg por via oral nos dias 1 a 4 de ciclos repetidos de 28 dias; e lenalidomida 10 mg/dia por via oral nos dias 1 a 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 terapêutica de manutenção iniciada com lenalidomida 10 mg por via oral nos dias 1 a 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 10.

Tabela 10. 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 medianoa, 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) \times			
Mediana do tempo de PFS2 medianoa, 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 medianoa, 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)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Doença estável (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Resposta não avaliável (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
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 3 (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 3, 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

len/dex e 176 no grupo de placebo/dex e, no total, foram avaliados 351 doentes no estudo MM-010: 176 no grupo de len/dex e 175 no grupo de placebo/dex.

Em ambos os estudos, as características demográficas e relacionadas com a doença, de início do estudo, foram comparáveis entre os grupos de len/dex e de placebo/dex. 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 len/dex 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 len/dex também foram significativamente mais elevadas do que no braço de placebo/dex 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/dex receberem tratamento com a combinação de len/dex.

Uma análise da eficácia de seguimento prolongado foi realizada com um seguimento mediano de 130,7 semanas. A tabela 11 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 len/dex ($n = 353$) versus 20,1 semanas (IC de 95%: 17,7; 20,3) em doentes tratados com placebo/dex ($n = 351$). A sobrevivência sem progressão mediana foi de 48,1 semanas (IC de 95%: 36,4; 62,1) em doentes tratados com len/dex versus 20,0 semanas (IC de 95%: 16,1; 20,1) em doentes tratados com placebo/dex. A duração mediana do tratamento foi de 44,0 semanas (mín.: 0,1; máx.: 254,9) com len/dex e de 23,1 semanas (mín.: 0,3; máx.: 238,1) com placebo/dex. As taxas de resposta completa (RC), resposta parcial (RP) e resposta global (RC+RP) no braço de len/dex mantiveram-se significativamente mais elevadas que no braço de placebo/dex 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 len/dex versus 136,4 semanas (IC de 95%: 113,1; 161,7) em doentes tratados com placebo/dex. Apesar do fato de 170 dos 351 doentes randomizados para receber placebo/dex 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 len/dex relativamente a placebo/dex (RR = 0,833; IC de 95% = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabela 11. 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			RR [IC de 95%], valor pa
Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p \leq 0,001$
Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], $p \leq 0,001$
Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009], $p = 0,045$
Taxa de sobrevivência global após 1 ano	82%	75%	
Objetivo	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	

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

Linfoma folicular

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

A eficácia e segurança da lenalidomida em combinação com rituximab versus rituximab mais placebo foram avaliadas em doentes com iNHL incluindo LF em recidiva/refratários num estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Um total de 358 doentes que tinham pelo menos 18 anos de idade com LZM histologicamente confirmado ou LF de grau 1, 2 ou 3a (CD20+ por citometria de fluxo ou por histoquímica), conforme avaliado pelo investigador ou pelo patologista local, foram aleatorizados numa razão de 1:1. Os indivíduos tinham sido previamente tratados com pelo menos uma quimioterapia, imunoterapia ou imunoquimioterapia sistémicas anteriores.

A lenalidomida foi administrada por via oral na dose de 20 mg, uma vez por dia, durante os primeiros 21 dias de ciclos repetidos de 28 dias, durante 12 ciclos ou até toxicidade inaceitável. A dose de rituximab foi de 375 mg/m² todas as semanas no Ciclo 1 (dias 1, 8, 15 e 22) e no dia 1 de cada ciclo de 28 dias dos ciclos 2 a 5. Todos os cálculos das doses de rituximab basearam-se na área de superfície corporal (ASC), utilizando o peso atual do doente.

As características demográficas e iniciais relacionadas com a doença foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

O objetivo primário do estudo consistiu em comparar a eficácia da lenalidomida combinada com rituximab em relação à do rituximab mais placebo em doentes com LF em recidiva/refratários com grau 1, 2 ou 3a ou com MZL. A determinação da eficácia baseou-se na PFS como parâmetro de avaliação primário, conforme avaliado pela IRC utilizando os critérios de 2007 do International Working Group (IWG - Grupo internacional de trabalho), não utilizando no entanto a tomografia por emissão de positrões (PET).

Os objetivos secundários do estudo consistiram em comparar a segurança da lenalidomida combinada com rituximab versus rituximab mais placebo. Outros objetivos secundários consistiram em comparar a eficácia do rituximab mais lenalidomida versus rituximab mais placebo utilizando os seguintes parâmetros de eficácia:

Taxa de resposta global (ORR), taxa de CR e duração da resposta (DoR) pelos critérios do IWG 2007 sem PET, e OS.

Os resultados obtidos da população global, incluindo o LF e o LZM, indicaram que num seguimento mediano de 28,3 meses, o estudo satisfaz o seu critério de avaliação primário da PFS com uma razão de risco (HR) (intervalo de confiança [IC] de 95%) de 0,45 (0,33; 0,61), valor de p < 0,0001. Os resultados da eficácia da população de linfoma folicular estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Resumo dos dados de eficácia do linfoma folicular - Estudo CC-5013-NHL-007

	LF (N = 295)	
	Lenalidomida e Rituximab (N = 147)	Placebo e Rituximab (N = 148)
Sobrevida sem progressão (PFS) (Normas de Censura da EMA)		

PFS medianaa (IC de 95%) (meses)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR (IC de 95%)	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
Valor de p	<0,0001 ^c	
Resposta objetivad (CR +PR), n (%) (IRC, IWGRC 2007) IC de 95% ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4).	82 (55,4) (47,0; 63,6).
Resposta completad, n (%) (IRC, IWGRC 2007) IC de 95% ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Duração da respostad (mediana) (meses) IC de 95% ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Sobrevida globald,e (OS)		
Taxa de OS aos 2 anos %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [IC de 95%]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Seguimento		
Duração mediana do seguimento (mín., máx.) (meses)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Estimativa da mediana com base na análise de Kaplan-Meier

^b A razão de risco e o seu intervalo de confiança foram calculados com base no modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificados

^c O valor de p baseia-se no teste de log-rank

^d Critérios finais de avaliação exploratórios e secundários não são controlados com α

^e Com um seguimento mediano de 28,6 meses, registaram-se 11 mortes no braço R2 e 24 mortes no braço de Controlo.

^f Intervalo de confiança exato relativo à distribuição binomial.

Linfoma folicular para doentes refratários ao rituximab MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Um total de 232 doentes que tinham pelo menos 18 anos de idade com LF histologicamente confirmado (grau 1, 2 ou 3a ou LZM), conforme avaliado pelo investigador ou pelo patologista local, foram incluídos no período inicial do tratamento com 12 ciclos de lenalidomida mais rituximab. Os indivíduos que obtiveram CR/CRu, PR ou SD no fim do período de tratamento de indução foram aleatorizados para entrarem no período de tratamento de manutenção. Todos os indivíduos incluídos tinham sido previamente tratados com pelo menos uma terapêutica anterior anti- linfoma sistémica. Ao contrário do estudo NHL-007, o estudo NHL-008 incluiu doentes que eram refratários ao rituximab (ausência de resposta ou em recidiva ao fim de 6 meses de tratamento com rituximab ou que eram duplamente refratários ao rituximab e à quimioterapia).

Durante o período do tratamento de indução, foram administrados 20 mg de lenalidomida nos dias 1- 21 de ciclos repetidos de 28 dias durante um período até 12 ciclos, até toxicidade inaceitável ou devido a retirada do consentimento ou progressão da doença. A dose de rituximab foi de 375 mg/m² todas as semanas no Ciclo 1 (dias 1, 8, 15 e 22) e no dia 1 de ciclos alternados de 28 dias (ciclos 3, 5, 7, 9 e 11) até 12 ciclos de terapêutica. Todos os cálculos das doses de rituximab basearam-se na área de superfície corporal (ASC) e no peso atual.

Os dados apresentados baseiam-se numa análise preliminar que incide sobre o período de tratamento de indução nos braços com agente único. As determinações da eficácia baseiam-se na ORR em função da melhor resposta como parâmetro de avaliação primário, utilizando uma modificação dos critérios de resposta do grupo internacional de trabalho (International Working Group Response Criteria - IWGRC) de 1999. O objetivo secundário consistiu em avaliar outros parâmetros de eficácia como a DoR.

Tabela 15: Resumo dos dados da eficácia global (período do tratamento de indução) - Estudo CC-5013-NHL-008

	Todos os indivíduos			Indivíduos com LF		
	Total N=187 a	Refratários ao Rituximab: Sim N=77	Refratários ao Rituximab: Não N=110	Total N=148	Refratários ao Rituximab: Sim N=60	Refratários ao Rituximab: Não N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Número de respondedores	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% de indivíduos com DoR b ≥ 6 meses (IC 95%) c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% de indivíduos com DoR b ≥ 12 meses (IC 95%) c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

IC = intervalo de confiança; DoR = duração da resposta; LF = linfoma folicular

a A população de análise principal para este estudo é a população avaliável da eficácia da indução (IEE).

b A duração da resposta é definida como o período de tempo (meses) desde a resposta inicial (pelo menos PR) até à progressão documentada da doença ou morte, consoante a que ocorra primeiro.

c Estatística obtida com base no método de Kaplan-Meier. O IC 95% baseia-se na fórmula de Greenwood.

Notas: A análise é realizada apenas em indivíduos que obtiveram uma PR ou melhor, após a data da primeira dose da terapêutica de indução e antes do tratamento no período de manutenção e qualquer terapêutica anti-linfoma subsequente no período de indução. A percentagem baseia-se no número total de respondedores.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concedeu uma dispensa específica do medicamento para a lenalidomida que se aplica a todos os subgrupos da população pediátrica para patologias neoplásicas de células B maduras (ver secção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

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 0,1 N.

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 mielodiasplásicas 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.

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 mielodiasplásicas 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 ≤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.

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 a substância ativa durante a gravidez.

Também se observaram diversos efeitos viscerais (descoloração, focos vermelhos em diferentes órgãos, uma pequena massa incolor acima da válvula aurículo-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 rato, transformação de células embrionárias de hamster sírio) e in vivo (teste do

micronúcleo em ratos) não revelaram efeitos relacionados com o fármaco, quer a nível genético ou cromossómico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com lenalidomida.

Foram realizados previamente estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento de coelhos. Nestes estudos foram administrados a coelhos 3, 10 e 20 mg/kg/dia oralmente. Com 10 e 20 mg/kg/dia foi observada a ausência do lobo intermédio do pulmão, com dependência da dose e com 20 mg/kg/dia foram observados rins deslocados. Apesar de terem sido observados com doses 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.

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose anidra

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg cápsulas :

Gelatina

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

Azul brilhante (E133)

Lenalidomida Tecnigen 5 mg cápsulas:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Azul brilhante (E133)

Lenalidomida Tecnigen 7,5 mg cápsulas:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Azul brilhante (E133)

Lenalidomida Tecnigen 10 mg cápsulas:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Azul brilhante (E133)

Lenalidomida Tecnigen 15 mg cápsulas:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Azul brilhante (E133)

Lenalidomida Tecnigen 20 mg cápsulas:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Azul brilhante (E133)

Óxido de ferro negro (E172)

Lenalidomida Tecnigen 25 mg cápsulas:
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Incompatibilidades

Não aplicável.

Prazo de validade

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, cápsulas: 2 anos.
Lenalidomida Tecnigen 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, cápsulas: 30 months.

Precauções especiais de conservação

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, cápsulas: Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Lenalidomida Tecnigen 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, cápsulas: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Natureza e conteúdo do recipiente

Lenalidomida Tecnigen 2,5 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 7 ou 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 5 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 7 ou 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 7,5 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 10 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 7 ou 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 15 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 7 ou 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 20 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 21 cápsulas.

Lenalidomida Tecnigen 25 mg cápsulas
Blisters de PVC/PE/PCTFE-Alu. Cada embalagem contém 21 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas ou esmagadas. Se o pó de lenalidomida entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada de imediato e muito bem com água e sabão. Se a lenalidomida entrar em contacto com as mucosas, estas devem ser abundantemente lavadas com água.

Os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados devem usar luvas descartáveis quando manuseiam o blister ou a cápsula.

As luvas devem ser posteriormente retiradas cuidadosamente para evitar a exposição da pele, colocadas num saco de plástico selável de polietileno e descartado de acordo com as exigências locais. As mãos devem ser muito bem lavadas com água e sabão. As mulheres que estejam grávidas ou suspeitem que possam estar grávidas não devem manusear o blister ou a cápsula (ver secção 4.4).

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

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande nº2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Data da primeira autorização:

DATA DA REVISÃO DO TEXTO