# ANEXO I

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg de lenalidomida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula)

Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é verde com a marca "2.5" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 4, comprimento 14 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é azul, o corpo da cápsula é azul com a marca "5" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 2, comprimento 18 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é castanho com a marca "7.5" gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 1, comprimento 19 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é castanho com a marca "10" gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 0, comprimento 21 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é azul com a marca "15" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 2, comprimento 18 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é azul com a marca “20” gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 1, comprimento 19 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas

A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é castanho com a marca “25” gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 0, comprimento 21 ± 1 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

Lenalidomida Krka 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 Krka em terapêutica combinada com dexametasona ou bortezemib 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 Krka em combinação com a dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.

Síndromes mielodisplásicas

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

Linfoma de células do manto

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

Linfoma folicular

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lenalidomida Krka 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 x $10^9$/L e/ou se as contagens de plaquetas forem < 50 x $10^9$/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 x $10^9$/L | Parar a administração de lenalidomida até ao fim do ciclo[a] |
| Regressam a ≥ 50 x $10^9$/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 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 1 x $10^9$/L quando a neutropenia é a única toxicidade observada | Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/l quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para | Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, 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 ≥ 1,5 x $10^9$/L com uma contagem de plaquetas ≥ 100 x $10^9$/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 x $10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas for < 50 x $10^9$/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/$m^2$ de área de superficie 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 tratamento 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 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 50 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente abaixo de 30 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 50 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>Retomar a lenalidomida no nível posológicoimediatamente abaixo, uma vez por dia |

*Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) – neutropenia*

| Quando a CAN | Ação recomendada[a] |
|---|---|
| Diminuem pela primeira vez para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com |
| Regressam a ≥ 1 x $10^9$/L quando a neutropenia é a única toxicidade observada | Retomar a lenalidomida na dose inicial, uma vez por dia |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia | Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |

| | |
|---|---|
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, 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 x $10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas for < 75 x $10^9$/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 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 25 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida e o melfalano no |
| Para cada queda subsequente abaixo de 30 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 30 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez por dia. |

*Contagens absolutas de neutrófilos (CAN)-neutropenia*

| Quando a CAN | Ação recomendada[a] |
|---|---|
| Diminuem pela primeira vez para < 0,5 x $10^9$/L[a] | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L quando a neutropenia é a única toxicidade observada | Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L quando se observam outras toxicidades hematológicas dependentes da dose para além da neutropenia | Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, 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 x $10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas for < 75 x $10^9$/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 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 30 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente abaixo de 30 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 30 x $10^9$/L | Retomar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo, uma vez por dia |

*Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia*

| Quando a CAN | Ação recomendada[a] |
|---|---|
| Diminuem para < 0,5 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>Retomar a lenalidomida no nível posológico -1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente abaixo de < 0,5 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>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.

<u>*Mieloma múltiplo com pelo menos uma terapêutica anterior*</u>

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se a CAN < 1,0 x $10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas < 75 x $10^9$/L ou dependente da infiltração da medula óssea por células do plasma, contagem de plaquetas < 30 x $10^9$/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 redução da 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 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 30 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>Retomar a lenalidomida no nível posológico -1 |
| Para cada queda subsequente abaixo de 30 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 30 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>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[a] |
|---|---|
| Diminuem pela primeira vez para < 0,5 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L quando a neutropenia é a única toxicidade observada | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>Retomar a lenalidomida com a dose inicial, uma vez por dia |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L quando são observadas toxicidades hematológicas dependentes da dose que não a neutropenia | Retomar a lenalidomida no nível posológico 1, uma vez por dia |
| Para cada queda subsequente abaixo de < 0,5 x $10^9$/L<br>Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida<br>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.

*Síndromes mielodisplásicas (SMD)*

O tratamento com lenalidomida não deve ser iniciado se as CAN forem < 0,5 x $10^9$/L e/ou as contagens de plaquetas forem < 25 x $10^9$/L.

*Dose recomendada*

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 10 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias.

*Passos para a redução de dose*

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

*Trombocitopenia*

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

*Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia*

| Quando CAN | Ação recomendada |
|---|---|
| Diminuem para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |
| Regressam a ≥ 0,5 x $10^9$/L | Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1, -2 ou -3) |

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

*Linfoma de células do manto (LCM) Dose recomendada*

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 mg oralmente, uma vez por dia, nos dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias.

Passos para a redução de dose

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

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

*Trombocitopenia*

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

*Contagens absolutas de neutrófilos (CAN) - neutropenia*

| Quando a CAN | Ação recomendada |
|---|---|
| Diminuem para < 1 x $10^9$/L durante pelo menos 7 dias ou<br>Diminuem para < 1 x $10^9$/L com febre associada (temperatura corporal ≥ 38,5°C) ou<br>Diminuem para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias |
| Regressam a ≥ 1 x $10^9$/L | Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -1) |
| Para cada queda subsequente abaixo de 1 x $10^9$/L durante pelo menos 7 dias ou queda para < 1 x $10^9$/L com febre associada (temperatura corporal ≥ 38,5°C) ou queda para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida |

| | |
|---|---|
| Regressam a ≥ 1 x $10^9$/L | Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (Nível posológico -2, -3, -4, -5). Não administrar doses abaixo do nível posológico -5 |

*Linfoma folicular (LF)*

O tratamento com lenalidomida não pode ser iniciado se a CAN for < 1 x $10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas for < 50 x $10^9$/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/$m^2$ 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 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias |
| Regressam a ≥ 50 x $10^9$/L | Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1) |
| Para cada queda subsequente abaixo de 50 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias |
| Regressam a ≥ 50 x $10^9$/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 x $10^9$/L durante pelo menos 7 dias ou queda para < 1,0 x $10^9$/L com febre associada (temperatura corporal ≥38,5°C) ou queda para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias |
| Regressam a ≥ 1,0 x $10^9$/L | Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1) |
| Para cada queda subsequente abaixo de 1,0 x $10^9$/L durante pelo menos 7 dias ou queda para < 1,0 x $10^9$/L com febre associada (temperatura corporal ≥ 38,5°C) ou queda para < 0,5 x $10^9$/L | Interromper o tratamento com lenalidomida e efetuar um hemograma completo pelo menos de 7 em 7 dias |
| Regressam a ≥ 1,0 x $10^9$/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 de células do manto (LCM) ou 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 ≤ 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 Krka 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, em doentes com síndromes mielodisplásicas até aos 95 anos de idade e em doentes com linfoma de células do manto até aos 88 anos de idade (ver secção 5.1).

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.

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

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

*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, síndromes mielodisplásicas, linfoma de células do manto 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 (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, que exige diálise).

*Mieloma múltiplo*

| **Função renal (CLcr)** | **Ajustes da dose** |
|---|---|
| Compromisso renal moderado<br>(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg uma vez por dia[1] |
| Compromisso renal grave<br>(CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise | 7,5 mg uma vez por dia[2]<br>15 mg em dias alternados |
| Doença renal em fase terminal (DRT)<br>(CLcr < 30 ml/min, com necessidade de diálise) | 5 mg uma vez por dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise. |

[1] A dose pode ser aumentada para 15 mg uma vez por dia após 2 ciclos se o doente não estiver a responder ao tratamento e estiver a tolerar o tratamento.
[2] Em países onde está disponível a cápsula de 7,5 mg.

*Síndromes mielodisplásicas*

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

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

*Linfoma de células do manto*

| **Função renal (CLcr)** | **Ajuste da dose**<br>(dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias) |
|---|---|
| Compromisso renal moderado (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg uma vez por dia[1] |
| Compromisso renal grave<br>(CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise) | 7,5 mg uma vez por dia[2]<br>15 mg em dias alternados |
| Doença renal em fase terminal (DRT)<br>(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**<br>(dias 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 dias) |
|---|---|
| Compromisso renal moderado<br>(30 ≤ CLcr < 60 ml/min) | 10 mg uma vez por dia[1, 2] |
| Compromisso renal grave<br>(CLcr < 30 ml/min, sem necessidade de diálise) | 5 mg uma vez por dia |
| Doença renal em fase terminal (DRT)<br>(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 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.

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

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

Modo de administração

Via oral.
As cápsulas de Lenalidomida Krka devem ser tomadas por via oral, aproximadamente à mesma hora, nos dias programados. As cápsulas não devem ser abertas, partidas nem mastigadas (ver secção 6.6). As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, com ou sem alimentos.

As cápsulas de lenalidomida não devem ser pressionadas através da folha do blister, pois isso pode causar danos à cápsula. A cápsula deve ser removida da embalagem retirando o papel de alumínio de uma célula do blister separada.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres grávidas.
- Mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam satisfeitas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

**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 ≥ 50 anos e naturalmente amenorreica durante ≥ 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;
- 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;
- deve ser capaz de cumprir as medidas contracetivas eficazes;
- está informada e compreende as possíveis consequências da gravidez e a necessidade de consultar rapidamente um médico se existir o risco de gravidez;
- compreende a necessidade de iniciar o tratamento assim que a lenalidomida for dispensada, após obtenção de teste de gravidez negativo;
- compreende a necessidade e aceita submeter-se a um teste de gravidez pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada;
- reconhece que compreende os perigos e as precauções necessárias associadas à utilização da lenalidomida.

Para os doentes do sexo masculino a tomarem lenalidomida, os dados farmacocinéticos demonstraram que a lenalidomida está presente no sémen humano em níveis extremamente baixos durante o tratamento e que esta não é detetável no sémen humano 3 dias após a interrupção do tratamento em indivíduos saudáveis (ver secção 5.2). Como precaução, 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 contracetivos 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 Krka ou pouco tempo após terem parado de tomar Lenalidomida Krka, 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, síndromes mielodisplásicas e com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia, os contracetivos orais combinados não são recomendados (ver também secção 4.5). Se uma doente estiver a utilizar contraceção oral combinada, deve mudar para um dos métodos eficazes listados acima. O risco de tromboembolismo venoso continua durante 4 a 6 semanas após a interrupção da contraceção oral combinada. A eficácia dos contracetivos 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, sémen ou esperma durante o tratamento (inclusive durante a interrupção da dose) e, 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 tromboembolicos 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 mielossupressores 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).

<u>Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com bortezomib e dexametasona</u>
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%).

<u>Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona em doses baixas</u>
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).

<u>Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: doentes que não são elegíveis para transplante tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona</u>
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).

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

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

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 hipotiroidismo e casos de hipertiroidismo. Antes do inicio 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, especilamente durante o primeiro ciclo ou durante os aumentos da dose, e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Linfoma de células do manto
Recomenda-se uma monitorização e avaliação cuidadosas para ver se existe RET. Os doentes com um Índice Prognóstico Internacional de linfoma de células do manto (*mantle cell lymphoma International PrognostIC Index*-MIPI) elevado na altura do diagnóstico ou com uma elevada carga de doença (pelo menos uma lesão com ≥ 7 cm no maior diâmetro) no início do tratamento podem correr o risco de RET. A reação de exacerbação tumoral pode simular a progressão da doença (PD). Os doentes, nos estudos MCL-002 e MCL-001, com RET de grau 1 e 2, foram tratados com corticosteroides, 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).

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).

*Carga tumoral*
Linfoma de células do manto
A lenalidomida não é recomendada no tratamento de doentes com uma elevada carga tumoral se estiverem disponíveis opções de tratamento alternativas.

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

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

*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 Krka neste contexto.

A taxa de incidencia de neoplasias malignas hematológicas, sobretudo LMA, SMD e doenças malignas das células B (incluindo linfoma de Hodgkin), foi de 1,31 por 100 pessoas/ano nos 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 incidencia 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.

*Progressão para leucemia mieloide aguda em doentes com SMD de baixo risco e risco intermédio 1*
Cariótipo
Parâmetros de base incluindo citogenética complexa estão associados a progressão para LMA em indivíduos dependentes de transfusão e que apresentam uma anomalia Del (5q). Numa análise combinada de dois ensaios clínicos com lenalidomida em síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou risco intermédio 1, os indivíduos que apresentavam uma citogenética complexa tiveram maior risco cumulativo, estimado aos 2 anos, de progressão para LMA (38,6%). A taxa estimada aos 2 anos de progressão para LMA em doentes com uma anomalia Del (5q) isolada foi de 13,8%, em comparação com 17,3% em doentes com Del (5q) e uma anomalia citogenética adicional.

Como consequência, a razão benefício/risco para a lenalidomida quando a SMD se encontra associada a Del (5q) e a uma citogenética complexa é desconhecida.

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

*Progressão para outras neoplasias malignas no linfoma de células do manto*
No linfoma de células do manto, a LMA, as neoplasias malignas dos linfócitos B e o cancro de pele não melanoma são riscos identificados.

*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/ano no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com 0,29 por 100 pessoas-ano 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/ano no braço da lenalidomida/rituximab em comparação com 1,17 por 100 pessoas/ano 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 colestática e hepatite citolítica/colestática mista. Os mecanismos de hepatotoxicidade severa induzida por medicamentos continuam desconhecidos embora, em alguns casos, a doença hepática viral pré-existente, níveis iniciais das enzimas hepáticas elevados e, possivelmente, tratamento com antibióticos possam constituir factores de risco.

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

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

*Infeção com ou sem neutropenia*
Os doentes com mieloma mútiplo 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 ≥ 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≥ 2 ou CLcr < 60 mL/min (ver secções 4.2 e 4.8).

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

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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.

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

Gravidez

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

A lenalidomida induziu 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.

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

A lenalidomida tem uma influência reduzida ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram descritas fadiga, tonturas, sonolência, vertigens e visão desfocada com a utilização de lenalidomida. Recomenda-se, por isso, precaução ao conduzir ou utilizar máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

*Mieloma múltiplo recém-diagnosticado: 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 (≥ 5%) com a lenalidomida em manutenção do que com o placebo foram:
- Pneumonia (10,6%; termo combinado) no IFM 2005-02
- Infeção pulmonar (9,4% [9,4% após o início do tratamento de manutenção]) no CALBG 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%]), infeção 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 (≥ 5%) com a lenalidomida em combinação com bortezomib intravenoso e dexametasona do que com a lenalidomida em combinação com dexametasona foram:
- Hipotensão (6,5%), infeção 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 (≥ 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 (≥ 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%), cãibras musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) e erupção cutânea (21,2%).

*Síndromes mielodisplásicas*
O perfil de segurança global da lenalidomida em doentes com síndromes mielodisplásicas baseia-se em dados de um total de 286 doentes de um estudo de fase 2 e de um estudo de fase 3 (ver secção 5.1).

No estudo de fase 2, os 148 doentes foram todos submetidos a tratamento com lenalidomida. No estudo de fase 3, 69 doentes foram tratados com 5 mg de lenalidomida, 69 doentes com 10 mg de lenalidomida e 67 doentes foram tratados com placebo durante a fase de dupla ocultação do estudo.

A maioria das reações adversas teve tendência a ocorrer durante as primeiras 16 semanas de terapêutica com lenalidomida.

As reações adversas graves incluem:
- Tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) (ver secção 4.4)
- Neutropenia de grau 3 ou 4, neutropenia febril e trombocitopenia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4)

As reações adversas observadas mais frequentemente, e que ocorreram com mais frequência nos grupos de lenalidomida em comparação com o braço de controlo no estudo de fase 3, foram neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarreia (34,8%), obstipação (19.6%), náuseas (19,6%), prurido (25,4%), erupção cutânea (18,1%), fadiga (18,1%) e espasmos musculares (16,7%).

*Linfoma de células do manto*
O perfil global de segurança de lenalidomida em doentes com linfoma de células do manto baseia-se em dados de 254 doentes de um estudo de fase 2 aleatorizado, controlado, MCL-002 (ver secção 5.1).

Além disso, foram incluídas reações adversas medicamentosas do estudo de suporte MCL-001 na Tabela 3.

As reações adversas graves observadas com mais frequência no estudo MCL-002 (com uma diferença de pelo menos 2 pontos percentuais) no braço da lenalidomida em comparação com o braço de controlo foram:
- Neutropenia (3,6%)
- Embolia pulmonar (3,6%)
- Diarreia (3,6%)

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

No estudo MCL-002, houve globalmente um aumento aparente das mortes precoces (no período de 20 semanas). Os doentes com uma elevada carga tumoral no início do estudo apresentam um elevado risco de morte precoce, com 16/81 (20%) mortes precoces no braço da lenalidomida e 2/28 (7%) mortes precoces no braço de controlo. No período de 52 semanas, os números correspondentes foram 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (ver secção 5.1).
Durante o ciclo 1 de tratamento, 11/81 (14%) doentes com elevada carga tumoral foram retirados da terapêutica no braço da lenalidomida versus 1/28 (4%) no grupo de controlo. A razão principal para a descontinuação do tratamento nos doentes com uma elevada carga tumoral durante o ciclo 1 de tratamento no braço da lenalidomida foram acontecimentos adversos, 7/11 (64%).
Uma elevada carga tumoral foi definida como pelo menos uma lesão com ≥ 5 cm de diâmetro ou 3 lesões com ≥ 3 cm.

*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 orgãos 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 (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10000, < 1/1000); muito raros (< 1/10000); 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<br>Pneumonia[◊, a], infeção das vias respiratórias superiores, infeção neutropénica, bronquite[◊], gripe[◊], gastroenterite[◊], sinusite, nasofaringite, rinite<br><br>Frequentes<br>Infeção[◊], infeção do trato urinário[◊,*], infeção das vias respiratórias inferiores, infeção pulmonar[◊] | Muito frequentes<br>Pneumonia[◊,a], infeção neutropénica<br><br>Frequentes<br>Sépsis[◊,b], bacteriemia, infeção pulmonar[◊], infeção bacteriana das vias respiratórias inferiores, bronquite[◊], gripe[◊], gastroenterite[◊], herpes zoster[◊], infeção[◊] |
| **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)** | Frequentes<br>Síndrome mielodisplásica[◊,*] | |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | Muito frequentes<br>Neutropenia[^,◊], neutropenia febril[^,◊], trombocitopenia[^,◊], anemia, leucopenia[◊], linfopenia | Muito frequentes<br>Neutropenia[^,◊], neutropenia febril[^,◊], trombocitopenia[^,◊], anemia, leucopenia[◊], linfopenia<br><br>Frequentes Pancitopenia[◊] |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | Muito frequentes<br>Hipocaliemia | Frequentes<br>Hipocaliemia, desidratação |
| **Doenças do sistema nervoso** | Muito frequentes Parestesia<br><br>Frequentes Neuropatia periférica[c] | Frequentes Cefaleias |
| **Vasculopatias** | Frequentes<br>Embolia pulmonar[◊,*] | Frequentes<br>Trombose venosa profunda[^,◊,d] |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | Muito frequentes<br>Tosse<br><br>Frequentes<br>Dispneia[◊], rinorreia | Frequentes<br>Dispneia[◊] |
| **Doenças gastrointestinais** | Muito frequentes<br>Diarreia, obstipação, dor abdominal, náuseas<br><br>Frequentes<br>Vómitos, dor na parte superior do abdómen | Frequentes<br>Diarreia, vómitos, náuseas |
| **Afeções hepatobiliares** | Muito frequentes<br>Alteração das provas de função hepática | Frequentes<br>Alteração das provas de função hepática |

| | | |
|---|---|---|
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Muito frequentes<br>Erupção cutânea, pele seca | Frequentes<br>Erupção cutânea, prurido |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Muito frequentes<br>Espasmos musculares<br><br>Frequentes<br>Mialgia, dor musculosquelética | |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | Muito frequentes<br>Fadiga, astenia, pirexia | Frequentes<br>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 selecionadas

[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 "sépsis" inclui os seguintes TPs: sépsis bacteriana, sépsis pneumocócica, choque séptico, sépsis 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<br>Pneumonia[◊,◊◊], infeção das vias respiratórias superiores[◊], infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)[◊], nasofaringite, faringite, bronquite[◊], Rinite<br><br>Frequentes<br>Sépsis[◊,◊◊], infeção pulmonar[◊◊], infeção do trato urinário[◊◊], sinusite[◊] | Frequentes<br>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<br>Carcinoma basocelular[^,◊] Carcinoma espinocelular[^,◊,*] | Frequentes<br>Leucemia mieloide aguda[◊], síndrome mielodisplásica[◊], carcinoma de células escamosas da pele[^,◊,**]<br><br>Pouco frequentes<br>Leucemia aguda de células T[◊], carcinoma basocelular[^,◊], síndrome de lise tumoral |

| | | |
|---|---|---|
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | Muito frequentes<br>Neutropenia[^,◊,◊◊], trombocitopenia[^,◊,◊◊], anemia[◊], doença hemorrágica[^], leucopenia, linfopenia<br><br>Frequentes<br>Neutropenia febril[^,◊], pancitopenia[◊]<br><br>Pouco frequentes<br>Hemólise, anemia hemolítica auto-imune, anemia hemolítica | Muito frequentes Neutropenia[^,◊,◊◊], trombocitopenia[^,◊,◊◊], anemia[◊], leucopenia, linfopenia<br><br>Frequentes<br>Neutropenia febril[^,◊], pancitopenia[◊], anemia hemolítica<br><br>Pouco frequentes<br>Hipercoagulação, coagulopatia |
| **Doenças do sistema imunitário** | Pouco frequentes<br>Hipersensibilidade[^] | |
| **Doenças endócrinas** | Frequentes<br>Hipotiroidismo | |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | Muito frequentes<br>Hipocalemia[◊,◊◊], hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia[◊], hiponatremia[◊], desidratação[◊◊], perda de apetite[◊◊], perda de peso<br><br>Frequentes<br>Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia[+] | Frequentes<br>Hipocalemia[◊,◊◊], hiperglicemia, hipocalcemia[◊], diabetes mellitus[◊], hipofosfatemia, hiponatremia[◊], hiperuricemia, gota, desidratação[◊◊], perda de apetite[◊◊], perda de peso |
| **Perturbações do foro psiquiátrico** | Muito frequentes<br>Depressão, insónias<br><br>Pouco frequentes<br>Perda da líbido | Frequentes<br>Depressão, insónias |
| **Doenças do sistema nervoso** | Muito frequentes<br>Neuropatias periféricas[◊◊], parestesias, tonturas[◊◊], tremores, disgeusia, cefaleias<br><br>Frequentes<br>Ataxia, diminuição do equilíbrio, síncope[◊◊], nevralgia, disestesia | Muito frequentes<br>Neuropatias periférica[◊◊]<br><br>Frequentes<br>Acidente vascular cerebral[◊], tonturas[◊◊], síncope[◊◊], nevralgia<br><br>Pouco frequentes<br>Hemorragia intracraniana[^], acidente isquémico transitório, isquémia cerebral |
| **Afeções oculares** | Muito frequentes<br>Cataratas, visão desfocada<br><br>Frequentes<br>Acuidade visual reduzida | Frequentes<br>Cataratas<br><br>Pouco frequentes<br>Cegueira |
| **Afeções do ouvido e do labirinto** | Frequentes<br>Surdez (incluindo hipoacusia), zumbidos | |

| | | |
|---|---|---|
| **Cardiopatias** | Frequentes<br>Fibrilhação auricular[◊,◊◊], bradicardia<br><br>Pouco frequentes<br>Arritmia, prolongamento QT, flutter auricular, extra-sístoles ventriculares | Frequentes<br>Enfarte do miocárdio (incluindo agudo)[^,◊], fibrilhação auricular[◊,◊◊], insuficiência cardíaca congestiva[◊,] taquicardia, insuficiência cardíaca[◊,◊◊], isquémia do miocárdio[◊] |
| **Vasculopatias** | Muito frequentes<br>Acontecimentos tromboembólicos venosos[^], predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar[^,◊,◊◊], hipotensão[◊◊]<br><br>Frequentes Hipertensão, equimose[^] | Muito frequentes<br>Acontecimentos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar[^,◊,◊]◊<br><br>Frequentes<br>Vasculite, hipotensão[◊◊], hipertensão<br><br>Pouco frequentes<br>Isquémia, isquémia periférica, trombose venosa dos seios intracranianos |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | Muito frequentes<br>Dispneia[◊,◊◊], epistaxe[^], tosse<br><br>Frequentes<br>Disfonia | Frequentes<br>Dificuldade respiratória[◊], dispneia[◊,◊◊], dor pleurítica[◊◊], hipóxia[◊◊] |
| **Doenças gastrointestinais** | Muito frequentes<br>Diarreia[◊,◊◊], obstipação[◊], dor abdominal[◊◊], náuseas, vómitos[◊◊], dispepsia, boca seca, estomatite<br><br>Frequentes<br>Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hemorragia da úlcera péptica e hemorragia gengival)[^,◊◊], disfagia<br><br>Pouco frequentes<br>Colite, tiflite | Frequentes<br>Hemorragia do trato gastrointestinal[^,◊,◊◊], obstrução do intestino delgado[◊◊], diarreia[◊◊], obstipação[◊], dor abdominal[◊◊], náuseas, vómitos[◊◊] |
| **Afeções hepatobiliares** | Muito frequentes<br>Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase<br><br>Frequentes<br>Lesão hepatocelular[◊◊], alteração das provas de função hepática[◊], hiperbilirrubinemia<br><br>Pouco frequentes<br>Insuficiência hepática[^] | Frequentes<br>Colestase[◊], hepatotoxicidade, lesão hepatocelular[◊◊], aumento da alanina aminotransferase, alteração das provas de função hepática[◊]<br><br>Pouco frequentes Insuficiência hepática[^] |

| | | |
|---|---|---|
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Muito frequentes<br>Erupção cutânea[◊◊], prurido<br><br>Frequentes<br>Urticária, hiperidrose, pele seca, hiperpigmentação cutânea, eczema, eritema<br><br>Pouco frequentes<br>Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos[◊◊], descoloração cutânea, reação de fotosensibilidade | Frequentes Erupção cutânea[◊◊]<br><br>Pouco frequentes<br>Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos[◊◊] |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Muito frequentes<br>Fraqueza muscular[◊◊], espasmos musculares, dor óssea[◊], dor e desconforto musculosquelético e dos tecidos conjuntivos (incluindo dores de costas[◊,◊◊]), dores nas extremidades, mialgia, artralgia[◊]<br><br>Frequentes<br>Edema das articulações | Frequentes<br>Fraqueza muscular[◊◊], dor óssea[◊], dor e desconforto musculosquelético e dos tecidos conjuntivos (incluindo dores de costas[◊,◊◊])<br><br>Pouco frequentes Edema das articulações |
| **Doenças renais e urinárias** | Muito frequentes<br>Insuficiência renal (incluindo aguda)[◊,◊◊]<br><br>Frequentes<br>Hematúria[^], retenção urinária, incontinência urinária<br><br>Pouco frequentes<br>Síndrome de Fanconi adquirida | Pouco frequentes<br>Necrose tubular renal |
| **Doenças dos órgãos genitais e da mama** | Frequentes<br>Disfunção erétil | |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | Muito frequentes<br>Fadiga[◊,◊◊], edema (incluindo edema periférico), pirexia[◊,◊◊], astenia, doença do tipo gripal (incluindo pirexia, tosse, mialgias, dor musculoesquelética, cefaleias e arrepios)<br><br>Frequentes<br>Dor no peito[◊,◊◊], letargia | Muito frequentes<br>Fadiga[◊,◊◊]<br><br>Frequentes<br>Edema periférico, pirexia[◊,◊◊], astenia |
| **Exames complementares de diagnóstico** | Muito frequentes<br>Aumento da fosfatase alcalina no sangue<br><br>Frequentes<br>Aumento da proteína C reativa | |

| | | |
|---|---|---|
| **Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações** | Frequentes<br>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

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

**Tabela 3. RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com síndromes mielodisplásicas tratados com lenalidomida#**

| **Classes de Sistemas de Órgãos / Termo Preferido** | **Todas as RAM / Frequência** | **RAM de Grau 3-4 / Frequência** |
|---|---|---|
| **Infeções e infestações** | Muito frequentes<br>Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)[◊] | Muito frequentes Pneumonia[◊]<br><br>Frequentes<br>Infeções bacterianas, virais e fúngicas (incluindo infeções oportunistas)[◊], bronquite |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | Muito frequentes Trombocitopenia[^,◊], neutropenia[^,◊], leucopenia | Muito frequentes Trombocitopenia[^,◊], neutropenia[^,◊], leucopenia<br><br>Frequentes<br>Neutropenia febril[^,◊] |
| **Doenças endócrinas** | Muito frequentes Hipotiroidismo | |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | Muito frequentes Perda de apetite<br><br>Frequentes<br>Sobrecarga de ferro, perda de peso | Frequentes<br>Hiperglicaemia[◊], perda de apetite |
| **Perturbações do foro psiquiátrico** | | Frequentes<br>Alteração do humor[◊,~] |
| **Doenças do Sistema nervoso** | Muito frequentes Tonturas, cefaleias<br><br>Frequentes Parestesia | |
| **Cardiopatias** | | Frequentes<br>Enfarte agudo do miocárdio[^,◊], fibrilhação auricular[◊], insuficiência cardíaca[◊] |

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

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

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

[~]A alteração do humor foi notificada como acontecimento adverso grave frequente no estudo de fase 3 de síndromes mielodisplásicas; não foi notificado como acontecimento adverso de grau 3 ou 4.

Algoritmo aplicado para inclusão no RCM. Todas as RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de fase 3 estão incluídas no RCM da UE. Foi efetuada, para estas RAMs, uma verificação adicional da frequência das RAMs captadas pelo algoritmo do estudo de fase 2 e, se a frequência das RAMs no estudo de fase 2 fosse mais elevada do que no estudo de fase 3, o acontecimento era incluído no RCM da UE na frequência com que ocorreu no estudo de fase 2.

# Algoritmo aplicado às síndromes mielodisplásicas:

- Estudos de fase 3 das síndromes mielodisplásicas (população de segurança em dupla ocultação, diferença entre a lenalidomida 5/10 mg e placebo por regime posológico inicial, ocorrendo em pelo menos 2 indivíduos)
  - Todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento com ≥ 5% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 2% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
  - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
  - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos com lenalidomida e uma diferença de pelo menos 1% na proporção entre a lenalidomida e o placebo
- Estudo de fase 2 de síndromes mielodisplásicas
  - Todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento com ≥ 5% dos indivíduos tratados com lenalidomida
  - Todos os acontecimentos adversos de grau 3 ou 4 emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos tratados com lenalidomida
  - Todos os acontecimentos adversos graves emergentes do tratamento em 1% dos indivíduos tratados com lenalidomida

**Tabela 4. RAMs notificadas em ensaios clínicos em doentes com linfoma de células do manto tratados com lenalidomida**

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

| | | |
|---|---|---|
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Muito frequentes<br>Erupções cutâneas (incluindo dermatite alérgica), prurido<br><br>Frequentes<br>Suores noturnos, pele seca | Frequentes Erupções cutâneas |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Muito frequentes<br>Espasmos musculares, dores nas costas<br><br>Frequentes<br>Artralgia, dor nas extremidades, fraqueza muscular[◊] | Frequentes<br>Dor nas costas, fraqueza muscular[◊], artralgia, dor nas extremidades |
| **Doenças renais e urinárias** | | Frequentes Insuficiência renal[◊] |

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

◊Acontecimentos adversos notificados como graves nos ensaios clínicos sobre linfoma de células do manto. Algoritmo aplicado ao linfoma de células do manto:

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

*Resumo tabulado da terapêutica combinada no LF*

A tabela seguinte é obtida com base nos dados recolhidos durante os estudos principais (NHL-007 e NHL-008) que utilizaram a lenalidomida em combinação com o rituximab em doentes com linfoma folicular.

**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<br>Infeção das vias respiratórias superiores<br><br>Frequentes<br>Pneumonia[◊], gripe, bronquite, sinusite, infeção das vias urinárias | Frequentes<br>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[^]<br><br>Frequentes<br>Carcinoma espinocelular da pele[◊^,+] | Frequentes<br>Carcinoma basocelular[^,◊] |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | Muito frequentes Neutropenia[^,◊], anemia[◊], trombocitopenia[^], leucopenia[**] Linfopenia[***] | Muito frequentes Neutropenia[^,◊]<br><br>Frequentes<br>Anemia[◊], trombocitopenia[^], neutropenia febril[◊], pancitopenia, leucopenia[**], linfopenia[***] |

| | | |
|---|---|---|
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | Muito frequentes<br>Diminuição do apetite, hipocaliemia<br><br>Frequentes<br>Hipofosfatemia, desidratação | Frequentes<br>Desidratação, hipercaliemia[◊], hipocaliemia, hipofosfatemia, hiperuricemia |
| **Perturbações do foro psiquiátrico** | Frequentes<br>Depressão, insónia | |
| **Doenças do sistema nervoso** | Muito frequentes Cefaleias, tonturas<br><br>Frequentes<br>Neuropatia sensorial periférica, disgeusia | Frequentes Síncope |
| **Cardiopatias** | Pouco frequentes<br>Arritmia[◊] | |
| **Vasculopatias** | Frequentes<br>Hipotensão | Frequentes<br>Embolia pulmonar[^,◊], hipotensão |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | Muito frequentes<br>Dispneia[◊], tosse<br><br>Frequentes<br>Dor orofaríngea, disfonia | Frequentes<br>Dispneia[◊] |
| **Doenças gastrointestinais** | Muito frequentes<br>Dor abdominal[◊], diarreia, obstipação, náuseas, vómitos, dispepsia<br><br>Frequentes<br>Dor na região superior do abdómen, estomatite, xerostomia | Frequentes<br>Dor abdominal[◊], diarreia, obstipação, estomatite |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | Muito frequentes Erupção cutânea[*], prurido<br><br>Frequentes<br>Pele seca, suores noturnos, eritema | Frequentes<br>Erupção cutânea[*], prurido |
| **Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos** | Muito frequentes<br>Espasmos musculares, lombalgia, artralgia<br><br>Frequentes<br>Dor nas extremidades, fraqueza muscular, dor musculosquelética, mialgia, dor no pescoço | Frequentes<br>Fraqueza muscular, dor no pescoço |
| **Doenças renais e urinárias** | | Frequentes<br>Lesão renal aguda[◊] |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | Muito frequentes<br>Pirexia[◊,] fadiga, astenia ligeira, edema periférico<br><br>Frequentes<br>Mal-estar, arrepios | Frequentes Fadiga, astenia |

| | | |
|---|---|---|
| **Exames complementares de diagnóstico** | Muito frequentes Aumento da alanina aminotransferase<br><br>Frequentes<br>Diminuição do peso, aumento da bilirrubina no sangue | |

^ Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

Algoritmo aplicado para o linfoma folicular:

Ensaio de fase 3 controlado:

- RAMs no NHL-007 - Todos os AAs emergentes do tratamento com ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1,0% dos indivíduos
- RAMs graves no NHL-008 - Todos os AAs emergentes do tratamento graves notificados em ≥ 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 maculo-papular

** 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<br>Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B | Desconhecido<br>Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B |
| **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)** | | Raros<br>Síndrome de lise tumoral |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | Desconhecido<br>Hemofilia adquirida | |
| **Doenças do sistema imunitário** | Raros<br>Reação anafilática^<br><br>Desconhecido<br>Rejeição de transplante de órgão sólido | Raros<br>Reação anafilática^ |
| **Doenças endócrinas** | Frequentes<br>Hipertiroidismo | |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | Pouco frequentes<br>Hipertensão pulmonar | Raros<br>Hipertensão pulmonar<br><br>Desconhecido Pneumonite intersticial |

| | | |
|---|---|---|
| **Doenças gastrointestinais** | | Desconhecido<br>Pancreatite, perfuração gastrointestinal (incluindo perfurações diverticulares, intestinais e do intestino grosso)^ |
| **Infeções e infestações** | Desconhecido<br>Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B | Desconhecido<br>Infeções virais, incluindo reativação dos vírus do herpes zoster e da hepatite B |
| **Afeções hepatobiliares** | Desconhecido<br>Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^, hepatite citolítica^, hepatite colestática^, hepatite citolítica/colestática mista^ | Desconhecido<br>Insuficiência hepática aguda^, hepatite tóxica^ |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | | Pouco frequentes<br>Angioedema<br><br>Raros<br>Síndrome de Stevens-Johnson^<br>Necrólise epidérmica tóxica^<br><br>Desconhecido<br>Vasculite leucocitoclástica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos^ |

^Ver secção 4.8. Descrição de reações adversas selecionadas

Descrição de reações adversas selecionadas

*Teratogenicidade*
A lenalidomida encontra-se estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa malformações congénitas graves com perigo de vida. 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 síndromes mielodisplásicas
Em doentes com síndromes mielodisplásicas, a lenalidomida está associada a uma incidência mais elevada de neutropenia de grau 3 ou 4 (74,6% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 14,9% dos doentes em placebo no estudo de fase 3). Observaram-se episódios de neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 2,2% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 0,0% dos doentes em placebo. A lenalidomida está associada a uma incidência mais elevada de trombocitopenia de grau 3 ou 4 (37% dos doentes tratados com lenalidomida em comparação com 1,5% dos doentes em placebo no estudo de fase 3).

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

neutropenia febril de grau 3 ou 4 em 6,0% dos doentes tratados com lenalidomida em comparção com 2,4% nos doentes no braço de controlo.

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, síndromes mielodisplásicas e linfoma de células do manto tratados com lenalidomida em monoterapia (ver secção 4.5).
A administração concomitante de medicamentos eritropoiéticos ou antecedentes de TVP também podem aumentar o risco trombótico nestes doentes.

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

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

*Reações alérgicas 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.

Síndromes mielodisplásicas

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

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

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

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

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

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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros imunossupressores. Código ATC: L04 +AX04.

Mecanismo de ação

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 um *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 mediano[a], meses (IC 95%)[b] | **56,9** (41,9; 71,7) | **29,4** (20,7; 35,5) |
| RR [IC 95%][c]; valor de p[d] | **0,61** (0,48; 0,76); < 0,001 | |
| **PFS2[e]** | | |
| Tempo de PFS2 mediano[a], meses (IC 95%)[b] | **80,2** (63,3; 101,8) | **52,8** (41,3; 64,0) |
| RR [IC 95%][c]; valor de p[d] | **0,61** (0,48; 0,78); < 0,001 | |
| **Sobrevida global** | | |
| Tempo de OS medianoa, 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** | | |
| Mediana[f] (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.

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

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/m$^2$ 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 p[d] | **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 p[d] | **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[e] (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.

<u>Lenalidomida em combinação com dexametasona em doentes que não são elegíveis para transplantação de células estaminais</u>

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 das células estaminais não estava disponível para o doente devido ao custo ou por outra razão. O estudo (MM-020) comparou a lenalidomida e dexamethasona (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 (estadios 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 individuos 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 mediano[a], meses (IC de 95%)[b] | 26,0 (20,7; 29,7) | 21,0 (19,7; 22,4) | 21,9 (19,8; 23,9) |
| RR [IC de 95%][c]; valor p[d] | | | |
| Rd vs MPT | 0,69 (0,59; 0,80); < 0,001 | | |
| Rd vs Rd18 | 0,71 (0,61; 0,83); < 0,001 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,99 (0,86; 1,14); 0,866 | | |
| **PFS2[e] (meses)** | | | |
| Mediana do tempo de PFS2 mediano[a], meses (IC de 95%)[b] | 42,9 (38,1; 47,4) | 40,0 (36,2; 44,2) | 35,0 (30,4; 37,8) |
| RR [IC de 95%][c]; valor p[d] | | | |
| Rd vs MPT | 0,74 (0,63; 0,86); < 0,001 | | |
| Rd vs Rd18 | 0,92 (0,78; 1,08); 0,316 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,80 (0,69; 0,93); 0,004 | | |
| **Sobrevida global (meses)** | | | |
| Mediana do tempo de OS mediano[a], meses (IC de 95%)[b] | 58,9 (56,0; NE) | 56,7 (50,1; NE) | 48,5 (44,2; 52,0) |
| RR [IC de 95%][c]; valor p[d] | | | |
| Rd vs MPT | 0,75 (0,62; 0,90); 0,002 | | |
| Rd vs Rd18 | 0,91 (0,75; 1,09); 0,305 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,83 (0,69; 0,99); 0,034 | | |
| Seguimento (meses) | | | |
| Mediana[f] (min, max): todos os doentes | 40,8 (0,0; 65,9) | 40,1 (0,4; 65,7) | 38,7 (0,0; 64,2) |
| **Resposta do mieloma[g] n (%)** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CR | 81 (15,1) | 77 (14,2) | 51 (9,3) |
| VGPR | 152 (28,4) | 154 (28,5) | 103 (18,8) |
| PR | 169 (31,6) | 166 (30,7) | 187 (34,2) |
| Resposta global: CR, VGPR, ou PR | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| **Duração da resposta (meses)**[h] | | | |
| Mediana[a] (IC de 95%)[b] | 35,0 (27,9; 43,4) | 22,1 (20,3; 24,0) | 22,3 (20,2; 24,9) |

AMT = terapêutica antimieloma; IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; d = dexametasona em dose baixa; RR = taxa de razão do risco; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comissão Independente de Adjudicação da Resposta); M = melfalano; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; OS = sobrevida global; P = prednisona; PFS = sobrevida livre de progressão; PR = resposta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administrado até documentação de progressão de doença; Rd18 = Rd administrado durante ≤ 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 mediano[a], meses (IC de 95%) | 27,4 (21,3; 35,0) | 14,3 (13,2; 15,7) | 13,1 (12,0; 14,8) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| RR [IC de 95%]; valor p | | | |
| Rd vs MPT | 0,37 (0,27; 0,50); < 0,001 | | |
| Rd vs Rd18 | 0,47 (0,35; 0,65); < 0,001 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,78 (0,60; 1,01); 0,059 | | |
| **PFS2 (meses)** | | | |
| Mediana do tempo de PFS2 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) |
| 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 p[a]** |
| Tempo até à progressão mediano [IC de 95%], semanas | 60,1 [44,3; 73,1] | 20,1 [17,7; 20,3] | 0,350 [0,287; 0,426], p ≤ 0,001 |
| Sobrevivência sem progressão mediana [IC de 95%], semanas | 48,1 [36,4; 62,1] | 20,0 [16,1; 20,1] | 0,393 [0,326; 0,473], p ≤ 0,001 |
| Sobrevivência global mediana [IC de 95%], semanas<br>Taxa de sobrevivência global após 1 ano | 164,3 [145,1; 192,6]<br>82% | 136,4 [113,1; 161,7]<br>75% | 0,833 [0,687; 1,009], P = 0,045 |
| **Taxa de resposta** | | | **Razão de probabilidades [IC de 95%], valor p [b]** |
| Resposta global [n, %]<br>Resposta completa [n, %] | 212 (60,1)<br>58 (16,4) | 75 (21,4)<br>11 (3,1) | 5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001<br>6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001 |

[a]: Teste de *log rank* bilateral comparando curvas de sobrevivência entre grupos de tratamento
[b]: Teste do Chi-quadrado bilateral corrigido para a continuidade

*Síndromes mielodisplásicas*

A eficácia e segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio 1 associadas a anomalia citogenética por deleção de 5q com ou sem outras anomalias citogenéticas, em dois estudos principais: um estudo de fase 3, com 3 braços, controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, com duas doses de lenalidomida oral (10 mg e 5 mg) *versus* placebo (MDS-004); e um estudo de fase 2 aberto, com um único braço, multicêntrico, com lenalidomida (10 mg) (MDS-003).

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

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

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

**Tabela 12. Resumo dos resultados de eficácia – estudos MDS-004 (fase em dupla ocultação) e MDS-003, população com intenção de tratar**

| Critério de avaliação | MDS-004 N = 205 | | | MDS-003 N = 148 |
|---|---|---|---|---|
| | 10 mg† N = 69 | 5 mg†† N = 69 | Placebo* N = 67 | 10 mg N = 148 |
| Independência de transfusões (≥ 182 dias) # | 38 (55,1%) | 24 (34,8%) | 4 (6,0%) | 86 (58,1%) |
| Independência de transfusões (≥ 56 dias) # | 42 (60,9%) | 33 (47,8%) | 5 (7,5%) | 97 (65,5%) |
| Mediana do tempo até à independência de transfusões (semanas) | 4,6 | 4,1 | 0,3 | 4,1 |
| Mediana da duração da independência de transfusões (semanas) | NR∞ | NR | NR | 114,4 |
| Aumento mediano da Hb, g/dL | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

† Indivíduos tratados com 10 mg de lenalidomida durante 21 dias de ciclos de 28 dias
†† Indivíduos tratados com 5 mg de lenalidomida durante 28 dias de ciclos de 28 dias
* A maioria dos doentes em tratamento com placebo descontinuou o tratamento em dupla ocultação por falta de eficácia após 16 semanas de tratamento antes de entrarem na fase aberta
#Associado a um aumento da Hb ≥ 1 g/dL
∞ Não atingida (isto é, a mediana não foi atingida)

No MDS-004, uma proporção significativamente maior de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu o critério de avaliação primário de independência de transfusões (>182 dias) com 10 mg de lenalidomida em comparação com o placebo (55,1% *vs.* 6,0%). Entre os 47 doentes com uma anomalia citogenética Del (5q) isolada e tratados com lenalidomida 10 mg, 27 doentes (57,4%) obtiveram independência transfusional de glóbulos vermelhos.

A mediana do tempo até à independência de transfusões no braço de 10 mg de lenalidomida foi de 4,6 semanas. A mediana da duração de independência de transfusões não foi atingida em nenhum dos braços de tratamento, mas deverá exceder 2 anos nos indivíduos tratados com lenalidomida. O aumento mediano da hemoglobina (Hb) em relação ao valor inicial no braço de 10 mg foi de 6,4 g/dL.

Os critérios de avaliação adicionais do estudo incluíram a resposta citogenética (no braço de 10 mg observaram-se respostas citogenéticas *minor* e *major* respetivamente em 30,0% e 24,0% dos indivíduos), avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL-*Health Related Quality of Life*) e progressão para leucemia mieloide aguda. Os resultados da resposta citogenética e HRQoL foram consistentes com os resultados do critério de avaliação primário e a favor do tratamento com lenalidomida em comparação com o placebo.

No MDS-003, uma grande proporção de doentes com síndromes mielodisplásicas atingiu independência transfusional (> 182 dias) com 10 mg de lenalidomida (58,1%). A mediana do tempo até à independência transfusional foi de 4,1 semanas. A duração mediana de independência transfusional foi de 114,4 semanas. O aumento mediano da hemoglobina (Hb) foi de 5,6 g/dL. Observaram-se respostas citogenéticas *minor* e *major* em 40,9% e 30,7% dos indivíduos, respetivamente.

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

*Linfoma de células do manto*

A eficácia e a segurança da lenalidomida foram avaliadas em doentes com linfoma de células do manto: um estudo de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação *versus* um agente único à escolha do investigador em doentes refratários ao seu último regime ou que recidivaram uma a três vezes (estudo MCL-002).

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

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

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

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

Os resultados de eficácia para a população de intenção de tratar (*Intent-to-Treat*-ITT) foram avaliados por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*-IRC), e estão apresentados na Tabela 13 abaixo.

**Tabela 13. Resumo dos resultados de eficácia-estudo MCL-002, população com intenção de tratar**

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

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

[a] A mediana baseou-se na estimativa de KM.

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

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

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

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

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

*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/m$^2$ 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 indesejáveis do estudo consistiram em comparar a segurança da lenalidomida combinada com rituximab *versus* rituximab mais placebo. Outros objetivos indesejáveis 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 satisfez 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<br>(N = 295) |
|---|---|

| | Lenalidomida e Rituximab (N = 147) | Placebo e Rituximab (N = 148) |
|---|---|---|
| **Sobrevida sem progressão (PFS) (Normas de Censura da EMA)** | | |
| PFS mediana[a] (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 objetiva[d] (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 completa[d], n (%)** (IRC, IWGRC 2007) IC de 95%[f] | 51 (34,7) (27,0; 43,0) | 29 (19,6) (13,5; 26,9) |
| **Duração da resposta[d] (mediana) (meses)** IC de 95% [a] | 36,6 (24,9; NE) | 15,5 (11,2; 25,0) |
| **Sobrevida global[d,e] (OS)** | | |
| Taxa de OS aos 5 anos, n (%) IC de 95% | 126 (85,9) (78,6; 90,9) | 114 (77,0) (68,9; 83,3) |
| HR [IC de 95%] | 0,49 (0,28; 0,85)[b] | |
| **Seguimento** | | |
| Duração mediana do seguimento (mín., máx.) (meses) | 67,81 (0,5; 89,3) | 65,72 (0,6; 90,9) |

[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 indesejáveis não são controlados com α
[e] Com um seguimento mediano de 66,14 meses, registaram-se 19 mortes no braço R2 e 38 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/m$^2$ 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 formula 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.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concedeu uma dispensa específica do medicamento contendo 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).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

<u>Absorção</u>

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.

A análise farmacocinética populacional indica que a taxa de absorção oral da lenalidomida é semelhante entre os doentes com MM, com SMD e com LCM.

Distribuição

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

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

Biotransformação e eliminação

Resultados de estudos do metabolismo humano *in vitro* indicaram que a lenalidomida não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, sugerindo que seja improvável que a administração da lenalidomida com medicamentos que inibam as enzimas do citocromo P450 resulte em interações medicamentosas metabólicas no ser humano. Estudos *in vitro* indicam que a lenalidomida não tem um efeito inibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Desta forma, não é provável que a lenalidomida provoque quaisquer interações medicamentosas clinicalmente relevantes quando coadministrada com substratos destas enzimas.

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

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

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

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

Nas doses de 5 a 25 mg/dia, a semi-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas em voluntários saudáveis e variou entre 3 e 5 horas em doentes com mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas ou linfoma de células do manto.

Idosos

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

Compromisso renal

A farmacocinética da lenalidomida foi estudada em indivíduos com compromisso renal devido a afeções não malignas. Neste estudo, utilizaram-se dois métodos para classificar a função renal: a depuração urinária da creatinina determinada durante 24 horas e a depuração da creatinina calculada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*. Os resultados indicam que à medida que a função renal diminui (< 50 ml/min), a depuração total da lenalidomida diminui proporcionalmente, resultando num aumento na AUC. A AUC encontrava-se aumentada em aproximadamente 2,5, 4 e 5 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado, compromisso renal grave e doença renal terminal, respetivamente, em comparação com o grupo combinando indivíduos com função renal normal e indivíduos com compromisso renal ligeiro. O tempo de semi-vida da lenalidomida aumentou de aproximadamente 3,5 horas em indivíduos com uma depuração da creatinina > 50 ml/min para mais de 9 horas em indivíduos com função renal reduzida < 50 ml/min. Contudo, o compromisso renal não alterou a absorção oral da lenalidomida. A $C_{max}$ foi similar entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal. Aproximadamente 30% do fármaco no organismo foi removido durante uma única sessão de diálise de 4 horas. Os ajustes de dose recomendados em doentes com compromisso da função renal são descritos na secção 4.2.

Compromisso hepático

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

Outros fatores intrínsecos

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

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de desenvolvimento embriofetal foi conduzido em símios aos quais foi administrada lenalidomida em doses desde 0,5 mg/kg/dia até 4 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicam que a lenalidomida induziu malformações externas incluindo ânus imperfurado e malformações das extremidades superiores e inferiores (extremidades curvas, encurtadas, malformadas, com rotação incorreta e/ou com uma parte ausente, oligo e/ou polidactilia) na descendência de símios fêmeas que receberam 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 auriculo-ventricular, vesícula biliar de pequenas dimensões, malformação do diafragma) em fetos individuais.

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

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Amido de milho pré-gelificado
Ácido tartárico (E334)
Dibehenato de glicerilo

Composíção da cápsula

*Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Carmim de índigo (E132)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- óxido de ferro preto (E172)

*Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)

Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Carmim de índigo (E132)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- óxido de ferro preto (E172)

*Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- povidona
- dióxido de titânio (E171)

*Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Carmim de índigo (E132)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- povidona
- dióxido de titânio (E171)

*Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Carmim de índigo (E132)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- óxido de ferro preto (E172)

*Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Carmim de índigo (E132)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- óxido de ferro preto (E172)

*Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas*
Hipromelose
Carragenina (E407)
Cloreto potássio (E508)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Tinta de impressão:
- goma laca (E904)
- povidona
- dióxido de titânio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de dose unitária de OPA/Alu/PVC//PET/Alu, com película removível, embalagem calendário: 7 x 1 ou 21 x 1 cápsula, acondicionados em caixas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

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 devolvidos ao farmacêutico para uma eliminação segura, de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

*Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/001
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/002

*Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/003
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/004

*Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/005
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/006

*Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/007
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/008

*Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/009
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/010

*Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/011
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/012

*Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas*
7 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/013
21 x 1 cápsula: EU/1/20/1519/014

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

Data da primeira autorização: 11 de fevereiro de 2021.

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

# ANEXO II

**A. FFABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

KRKA d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslóvenia

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Croácia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straβe 5
27472 Cuxhaven
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício- risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. O Titular da AIM deve acordar os detalhes de um sistema de distribuição controlado com as Autoridades Nacionais Competentes e tem de implementar esse programa a nível nacional de modo a garantir que:
   - Antes da prescrição (em acordo com a autoridade competente nacional, antes da dispensa) é fornecido, a todos os profissionais de saúde que pretendam prescrever (e dispensar) Lenalidomida Krka um conjunto de informação médica contendo o seguinte:
     - kit educativo do profissional de saúde
     - brochuras educativas para os doentes
     - livro do doente
     - resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo e rotulagem
2. O Titular da AIM deve implementar um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) em cada Estado Membro. Os detalhes do PPG devem ser acordados com as Autoridades Nacionais Competentes de cada Estado Membro e posto em prática antes do lançamento do produto no mercado.
3. O Titular da AIM deve acordar o texto final da comunicação direta ao profissional de saúde e os conteúdos do conjunto de informações para o médico com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro e garantir que os documentos contêm os elementos-chave como descrito abaixo.
4. O Titular da AIM deve acordar com a implementação do sistema do livro do doente em cada Estado Membro.

**Elementos-chave a ser incluídos**

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

O Kit Educativo do Profissional de Saúde deve conter os seguintes elementos:

- Conhecimento breve sobre a lenalidomida e as suas indicações autorizadas
- Posologia
- Duração máxima do tratamento prescrito
  - 4 semanas de tratamento para mulheres com potencial para engravidar
  - 12 semanas de tratamento para homens e mulheres sem potencial para engravidar
- A necessidade de evitar exposição fetal devido à teratogenicidade da lenalidomida em animais e ao efeito teratogénico previsto da lenalidomida no ser humano
- Orientação sobre como manusear o blister ou a cápsula de Lenalidomida Krka para os profissionais de saúde e os prestadores de cuidados
- Obrigações dos profissionais de saúde relativamente à prescrição de Lenalidomida Krka
  - Necessidade de fornecer amplo aconselhamento e orientação aos doentes
  - Os doentes devem ser capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Lenalidomida Krka
  - Necessidade de fornecer aos doentes a brochura educativa e o livro do doente apropriados
- <u>Conselhos de segurança importantes para todos os doentes</u>
  - Destruição de medicamentos não utilizados
  - Procedimentos específicos locais para o país, para uma receita de Lenalidomida Krka ser dispensada se necessário
  - Descrição do risco de reação de exacerbação tumoral
  - Descrição do risco de progressão para LMA em doentes com SMD incluindo taxas de incidência nos ensaios clínicos
  - Descrição do risco de SNMP
- <u>Descrição do PPG e categorização dos doentes com base no sexo e no potencial para engravidar</u>
  - Algoritmo para a implementação do PPG
  - Definição de mulheres com potencial para engravidar (MPE) e ações que o médico deve tomar se tiver dúvidas
- <u>Conselhos de segurança</u> para mulheres com potencial para engravidar
  - A necessidade de evitar exposição fetal

    - Descrição do PPG
    - Necessidade de contraceção adequada (mesmo que a mulher tenha amenorreia) e Definição de contraceção adequada
    - Regime de teste de gravidez
        - Conselho sobre testes adequados
        - Antes de iniciar o tratamento
        - Durante o tratamento, consoante o método de contraceção
        - Após terminar o tratamento
    - Necessidade de parar de tomar Lenalidomida Krka imediatamente se houver suspeita de gravidez
    - Necessidade de informar imediatamente o médico que a trata se houver suspeita de gravidez
- Conselhos de segurança para homens
    - A necessidade de evitar exposição fetal
    - A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE que não utiliza métodos contracetivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
        - Durante o tratamento com Lenalidomida Krka
        - Durante pelo menos 7 dias após a última dose
    - Que se a sua parceira engravidar enquanto ele está a tomar Lenalidomida Krka ou pouco tempo após ele parar de tomar Lenalidomida Krka, deve informar imediatamente o médico que o trata
- Requisitos em caso de gravidez
    - Instruções para parar de tomar Lenalidomida Krka imediatamente se houver suspeita de gravidez em doentes do sexo feminino
    - Necessidade de consultar com um médico especializado ou com experiência em lidar com teratologia e o seu diagnóstico, para avaliação e aconselhamento
    - Detalhes do contacto local para notificar alguma suspeita de gravidez
    - Formulário de notificação de gravidez
- Check list para os médicos para garantir que os doentes receberam orientações apropriadas em relação ao tratamento, aos métodos contracetivos e à prevenção da gravidez, apropriadas para o seu sexo e estado de potencial para engravidar no início do tratamento.
- Formulários de notificação de reações adversas

***Brochuras educativas para os doentes***

As brochuras educativas para os doentes devem conter:

- Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar
- Brochura para doentes do sexo feminino que não têm potencial para engravidar
- Brochura para doentes do sexo masculino

Todas as brochuras para doentes devem conter os elementos seguintes:

- Que a lenalidomida é teratogénica em animais e prevê-se que seja teratogénica no ser humano
- Descrição do livro do doente e da sua necessidade
- Destruição de medicamentos não utilizados
- Orientação sobre o manuseamento da lenalidomida para doentes, prestadores de cuidados e familiares
- Procedimentos específicos nacionais ou outros procedimentos aplicáveis para uma receita de Lenalidomida Krka ser dispensada
- Que o doente não deve dar Lenalidomida Krka a nenhuma outra pessoa
- Que o doente não pode doar sangue durante o tratamento (inclusive durante a interrupção da dose) e durante pelo menos 7 dias após o tratamento com Lenalidomida Krka ser descontinuado
- Que o doente deve informar o seu médico sobre quaisquer reações adversas

A informação seguinte também deve ser fornecida na brochura apropriada:

Brochura para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar

- A necessidade de evitar exposição fetal
- Descrição do PPG
- Necessidade de usar contraceção adequada e definição de contraceção adequada
- Regime de teste de gravidez
  - Antes de iniciar o tratamento
  - Durante o tratamento, pelo menos de 4 em 4 semanas, exceto no caso de laqueação das trompas confirmada
  - Após terminar o tratamento
- A necessidade de parar de tomar Lenalidomida Krka imediatamente se houver suspeita de gravidez
- A necessidade de contactar o seu médico imediatamente se houver suspeita de gravidez

Brochura para doentes do sexo masculino
- A necessidade de evitar exposição fetal
- A necessidade de usar preservativos se a sua parceira sexual estiver grávida ou for uma MPE que não utiliza métodos contracetivos eficazes (mesmo que o homem tenha feito uma vasectomia)
  - Durante o tratamento com Lenalidomida Krka
  - Durante pelo menos 7 dias após a última dose
- Que se a sua parceira engravidar deve informar imediatamente o médico que o trata
- Que o doente não pode doar sémen ou esperma durante o tratamento (inclusive durante a interrupção da dose) e durante pelo menos 7 dias após o tratamento com Lenalidomida Krka ser descontinuado

***Livro do doente***
O livro do doente deve conter os elementos seguintes:
- Verificação de que houve orientação apropriada
- Documentação do status do potencial para engravidar
- Datas e resultados dos testes de gravidez

# ANEXO III

# ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 2,5 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/001
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/002

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 2,5 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 5 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/003
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/004

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 5 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 7,5 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/005
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/006

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 7,5 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 10 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/007
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/008

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 10 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 15 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/009
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/010

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 15 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 20 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/011
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/012

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 20 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 25 mg de lenalidomida.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

cápsulas

7 x 1 cápsula
21 x 1 cápsula

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

AVISO: Risco de malformações congénitas graves. Não usar durante a gravidez ou amamentação.
Tem de seguir o Programa de Prevenção da Gravidez para lenalidomida.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

7 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/013
21 x 1 hard cápsula: EU/1/20/1519/014

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lenalidomida Krka 25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas

lenalidomida

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTRAS

1. Dobrar e rasgar
2. Remover película

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

# B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas**
**Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas**
lenalidomida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**
1. O que é Lenalidomida Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lenalidomida Krka
3. Como tomar Lenalidomida Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lenalidomida Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## 1. O que é Lenalidomida Krka e para que é utilizado

**O que é Lenalidomida Krka**
Lenalidomida Krka contém a substância ativa 'lenalidomida'. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos que afetam o modo como o seu sistema imunitário funciona.

**Para que é utilizado Lenalidomida Krka**
Lenalidomida Krka é utilizado em adultos para:
- Mieloma múltiplo
- Síndromes mielodisplásicas
- Linfoma de células do manto
- Linfoma folicular

**Mieloma múltiplo**
O mieloma múltiplo é um tipo de cancro que afeta um determinado tipo de glóbulos brancos chamados células plasmáticas. Estas células acumulam-se na medula óssea e dividem-se, ficando fora de controlo. Isto pode lesar os ossos e os rins.

Em geral, o mieloma múltiplo não tem cura. Contudo, os sinais e sintomas podem ser fortemente reduzidos ou podem desaparecer durante um período de tempo. Chama-se a isto "resposta".

<u>Mieloma múltiplo recém-diagnosticado - em doentes que foram submetidos a um transplante de medula óssea</u>
Lenalidomida Krka é utilizado isoladamente como uma terapêutica de manutenção depois de os doentes terem recuperado suficientemente a seguir a um transplante de medula óssea.

<u>Mieloma múltiplo recém-diagnosticado – em doentes que não é possível serem tratados com um transplante de medula óssea</u>

Lenalidomida Krka é tomado com outros medicamentos. Estes podem incluir:
- um medicamento quimioterapêutico chamado “bortezomib”
- um medicamento anti-inflamatório chamado “dexametasona”
- um medicamento quimioterapêutico chamado “melfalano” e
- um medicamento imunossupressor chamado “prednisona”.

Irá tomar estes medicamentos no início do tratamento e depois continuará a tomar Lenalidomida Krka isoladamente.

Se tiver 75 anos de idade ou mais ou tiver problemas de rins moderados a graves – o seu médico examiná-lo-á cuidadosamente antes de iniciar o tratamento.

Mieloma múltiplo – em doentes que fizeram tratamento anterior
Lenalidomida Krka é tomado juntamente com um medicamento anti-inflamatório chamado “dexametasona”.

Lenalidomida Krka pode impedir que os sinais e sintomas do mieloma múltiplo se agravem. Também demonstrou atrasar o reaparecimento do mieloma múltiplo após o tratamento.

**Síndromes mielodisplásicas (SMD)**
As SMD são um conjunto de muitas doenças diferentes do sangue e da medula óssea. As células do sangue sofrem anomalias e não funcionam corretamente. Os doentes podem ter diversos sinais e sintomas, incluindo uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia), a necessidade de uma transfusão de sangue e risco de infeção.

Lenalidomida Krka é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos que foram diagnosticados com SMD quando se verificam todas as seguintes condições:
- precisa de transfusões sanguíneas regulares para tratar níveis baixos de glóbulos vermelhos (‘anemia dependente de transfusão’).
- apresenta uma anomalia nas células da medula óssea denominada “anomalia citogenética por deleção de 5q isolada”. Isto significa que o seu organismo não produz células sanguíneas saudáveis em número suficiente.
- outros tratamentos realizados anteriormente não são adequados ou não funcionam suficientemente bem.

Lenalidomida Krka pode aumentar o número de glóbulos vermelhos saudáveis que o organismo produz ao reduzir o número de células anormais:
- isto pode reduzir o número de transfusões de sangue necessárias. É possível que não sejam necessárias transfusões.

**Linfoma de células do manto (LCM)**
O LCM é um cancro de uma parte do sistema imunitário (o tecido linfático). Afeta um tipo de glóbulos brancos chamados “linfócitos B” ou células B. O LCM é uma doença na qual os linfócitos B crescem de forma descontrolada e acumulam-se no tecido linfoide, na medula óssea ou no sangue.

Lenalidomida Krka é utilizado isoladamente para tratar doentes adultos que foram anteriormente tratados com outros medicamentos.

**Linfoma folicular (LF)**
O LF é um tipo de cancro de crescimento lento que afeta os linfócitos B. Estes são um tipo de glóbulos brancos que ajudam o seu organismo a lutar contra infeções. Quando tem um LF, pode acumular-se um número excessivo destes linfócitos B no seu sangue, medula óssea, gânglios linfáticos e baço.

Lenalidomida Krka é tomado juntamente com outro medicamento chamado “rituximab” para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular anteriormente tratado.

**Como funciona Lenalidomida Krka**

Lenalidomida Krka atua sobre o sistema imunitário do corpo e ataca diretamente o cancro. Exerce a sua ação de diversas formas:
- impedindo o desenvolvimento das células cancerosas
- parando o crescimento dos vasos sanguíneos no tumor
- estimulando uma parte do sistema imunitário para atacar as células cancerosas.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Lenalidomida Krka

**Tem de ler o folheto informativo de todos os medicamentos a tomar em combinação com o Lenalidomida Krka antes do início do tratamento com Lenalidomida Krka.**

**Não tome Lenalidomida Krka**
- se estiver grávida, se pensa poder estar ou se estiver a planear engravidar, **porque se prevê que Lenalidomida Krka seja nocivo para o feto** (ver secção 2, "Gravidez, amamentação e contraceção - informação para mulheres e homens").
- se puder engravidar, a menos que tome todas as medidas necessárias para evitar engravidar (ver secção 2 "Gravidez, amamentação e contraceção - informação para mulheres e homens). Se puder engravidar, o seu médico irá registar, com cada prescrição, que foram tomadas as medidas necessárias e fornecer-lhe-á esta confirmação.
- se tem alergia à lenalidomida ou a qualquer outro componente deste medicamento indicados na secção 6. Se pensa poder ser alérgico, consulte o seu médico.

Se algum destes pontos se aplicar a si, não tome Lenalidomida Krka. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

**Advertências e precauções**
**Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lenalidomida Krka se:**
- tiver tido coágulos de sangue no passado - tem um risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue nas veias e artérias durante o tratamento
- tiver quaisquer sinais de uma infeção, tais como tosse ou febre
- tiver ou teve alguma vez uma infeção viral anterior, em particular: uma infeção com hepatite B, varicela zoster, VIH. Se estiver em dúvida, fale com o seu médico. O tratamento com Lenalidomida Krka pode fazer com que o vírus se torne novamente ativo em doentes que transportam o vírus. Isto resulta numa recorrência da infeção. O seu médico deve verificar se teve alguma vez uma infeção com hepatite B
- tiver problemas de rins – o seu médico pode ajustar a sua dose de Lenalidomida Krka
- tiver tido um ataque cardíaco, tiver tido alguma vez um coágulo de sangue ou se fuma, tem a tensão arterial alta ou níveis elevados de colesterol
- tiver tido uma reação alérgica enquanto estava a tomar talidomida (outro medicamento utilizado para tratar o mieloma múltiplo), tal como erupção na pele, comichão, inchaço, tonturas ou problemas ao respirar
- tiver tido no passado uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção generalizada, pele vermelha, temperatura corporal elevada, sintomas gripais, elevações de enzimas hepáticas, anomalias do sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados – estes são sinais de uma reação na pele grave chamada reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, também conhecida como síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida por fármaco. (ver também secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").

Se qualquer uma das situações acima mencionadas se aplicar a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de iniciar o tratamento.

A qualquer momento, durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro caso ocorra:
- visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, diminuição ou perda da sensibilidade, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma

doença cerebral grave e potencialmente fatal conhecida como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se apresentava estes sintomas antes do tratamento com Lenalidomida Krka, informe o seu médico de qualquer alteração nestes sintomas.
- falta de ar, cansaço, tonturas, dor no peito, batimento cardíaco rápido, ou inchaço nas pernas ou tornozelos. Estes podem ser sintomas de uma doença grave conhecida como hipertensão pulmonar (ver secção 4).

**Análises e exames**
Antes e durante o tratamento com Lenalidomida Krka deverá efetuar análises regulares ao sangue. Isto porque Lenalidomida Krka pode provocar uma descida nas células sanguíneas que ajudam a combater as infeções (glóbulos brancos) e nas células que ajudam o sangue a coagular (plaquetas).
O seu médico irá pedir-lhe para fazer análises ao sangue:
- antes do tratamento
- todas as semanas nas primeiras 8 semanas do tratamento
- pelo menos uma vez por mês a partir daí.

Pode ser avaliado relativamente a sinais de problemas cardiopulmonares antes e durante o tratamento com lenalidomida.

Para doentes com SMD a tomar Lenalidomida Krka
Se tiver SMD, pode ter uma maior probabilidade de vir a adquirir uma afeção avançada chamada leucemia mieloide aguda (LMA). Para além disso, não se sabe como é que Lenalidomida Krka afeta as possibilidades de ter uma LMA. Assim, o seu médico poderá fazer análises para ver se existem sinais que possam prever com maior certeza a probabilidade de vir a adquirir uma LMA durante o seu tratamento com Lenalidomida Krka.

Para doentes com LCM a tomar Lenalidomida Krka
O seu médico pode pedir-lhe que faça uma análise de sangue:
- antes do tratamento
- todas as semanas durante as primeiras 8 semanas (2 ciclos) de tratamento
- daí em diante, de 2 em 2 semanas nos ciclos 3 e 4 (ver secção 3 “Ciclo de tratamento”, para mais informações)
- posteriormente, no início de cada ciclo, e
- pelo menos uma vez por mês

Para doentes com LF medicados com Lenalidomida Krka
O seu médico pedir-lhe-á que faça uma análise ao sangue:
- antes do tratamento
- todas as semanas durante as primeiras 3 semanas (1 ciclo) de tratamento
- daí em diante, de 2 em 2 semanas nos ciclos 2 a 4 (ver secção 3 “Ciclo de tratamento” para mais informações)
- posteriormente, no início de cada ciclo, e pelo menos todos os meses.

O seu médico pode verificar se tem uma quantidade total elevada de tumor no seu corpo, incluindo a sua medula óssea. Isto pode levar a uma afeção em que o tumor se decompõe e causa níveis invulgares de produtos químicos no sangue que podem levar a insuficiência renal (esta afeção chama-se “síndrome de lise tumoral).

O seu médico pode examiná-lo para ver se existem alterações na sua pele, tais como manchas vermelhas ou erupções na pele.

O seu médico pode ajustar a sua dose de Lenalidomida Krka ou parar o seu tratamento com base nos resultados das suas análises ao sangue e no seu estado geral. Se tiver sido recém-diagnosticado, o seu médico poderá também avaliar o seu tratamento com base na sua idade e noutras afeções que já tenha.

**Doação de sangue**
Não deve doar sangue durante o tratamento e durante pelo menos 7 dias após o fim do tratamento.

**Crianças e adolescentes**
A utilização de Lenalidomida Krka não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

**Idosos e pessoas com problemas de rins**
Se tem 75 anos de idade ou mais, ou tem problemas de rins moderados ou graves-o seu médico examiná-lo-á cuidadosamente antes de iniciar o tratamento.

**Outros medicamentos e Lenalidomida Krka**
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Isto porque o Lenalidomida Krka pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Também outros medicamentos podem afetar o modo como Lenalidomida Krka funciona.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- alguns medicamentos utilizados para evitar a gravidez, como contracetivos orais, uma vez que podem deixar de funcionar
- alguns medicamentos utilizados em problemas cardíacos - tal como digoxina
- alguns medicamentos utilizados para fluidificar o sangue - tal como varfarina.

**Gravidez, amamentação e contraceção-informação para mulheres e homens**

**Gravidez**
Para mulheres a tomarem Lenalidomida Krka
- Não tome Lenalidomida Krka se estiver grávida, porque se prevê que seja nocivo para o feto.
- Não engravide enquanto estiver a tomar Lenalidomida Krka. Por isso, se for mulher com potencial para engravidar tem de utilizar métodos de contraceção eficazes (ver "Contraceção").
- Se ficar grávida durante o tratamento com Lenalidomida Krka, interrompa o tratamento e informar o seu médico de imediato.

Para homens a tomarem Lenalidomida Krka
- Se a sua parceira engravidar enquanto você estiver a tomar Lenalidomida Krka, deverá informar o seu médico imediatamente. Recomenda-se que a sua parceira procure aconselhamento médico.
- Também terá de utilizar métodos contracetivos eficazes (ver "Contraceção").

**Amamentação**
Não amamente se estiver a tomar Lenalidomida Krka uma vez que se desconhece se Lenalidomida Krka passa para o leite materno.

**Contraceção**
Para mulheres a tomarem Lenalidomida Krka
Antes de começar o tratamento, pergunte ao seu médico se pode engravidar, mesmo que ache que isto seja improvável.

Se for capaz de engravidar
– fará testes de gravidez sob a supervisão do seu médico (antes de cada tratamento, pelo menos de 4 em 4 semanas durante o tratamento e pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento) exceto quando foi confirmado que as trompas de falópio foram laqueadas e seladas para impedir os óvulos de chegarem ao útero (esterilização por laqueação das trompas)

E

– tem de utilizar métodos contracetivos eficazes durante pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e até pelo menos 4 semanas após o fim do do tratamento. O seu médico aconselhá-la-á sobre os métodos contracetivos apropriados.

Para homens a tomarem Lenalidomida Krka
Lenalidomida Krka passa para o sémen humano. Se a sua parceira do sexo feminimo estiver grávida ou puder engravidar e não utilizar métodos de contraceção eficazes, você terá de utilizar preservativos durante o tratamento e pelo menos 7 dias após o fim do tratamento, mesmo se tiver feito uma vasectomia. Não deve doar sémen ou esperma durante o tratamento e durante pelo menos 7 dias após o fim do tratamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Não conduza nem utilize máquinas se se sentir tonto, cansado, com sono, com vertigens ou tiver a visão desfocada depois de tomar Lenalidomida Krka.

## 3. Como tomar Lenalidomida Krka

Lenalidomida Krka tem de ser administrado por profissionais de saúde com experiência no tratamento de mieloma múltiplo, SMD, LCM ou LF.
- Quando Lenalidomida Krka é utilizado para tratar mieloma múltiplo em doentes que não é possível serem tratados com um transplante de medula óssea ou que fizeram outros tratamentos anteriores, Lenalidomida Krka é tomado com outros medicamentos (ver secção 1 "O que é Lenalidomida Krka e para que é utilizado").
- Quando Lenalidomida Krka é utilizado para tratar mieloma múltiplo em doentes que já foram submetidos a um transplante de medula óssea ou para tratar doentes com SMD ou LCM, é tomado isoladamente.
- Quando Lenalidomida Krka é utilizado para tratar o linfoma folicular, este é tomado juntamente com outro medicamento chamado "rituximab".

Tome Lenalidomida Krka exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se estiver a tomar Lenalidomida Krka em combinação com outros medicamentos, deve consultar os folhetos informativos desses medicamentos para obter mais informações sobre a sua utilização e efeitos.

**Ciclo de tratamento**
Lenalidomida Krka é tomado em determinados dias ao longo de 3 semanas (21 dias).
- A cada 21 dias é chamado um "ciclo de tratamento".
- Conforme o dia do ciclo, tomará um ou mais medicamentos. Contudo, em alguns dias não tomará nenhum dos medicamentos.
- Após completar cada ciclo de 21 dias, deverá começar um novo "ciclo" ao longo dos 21 dias seguintes.

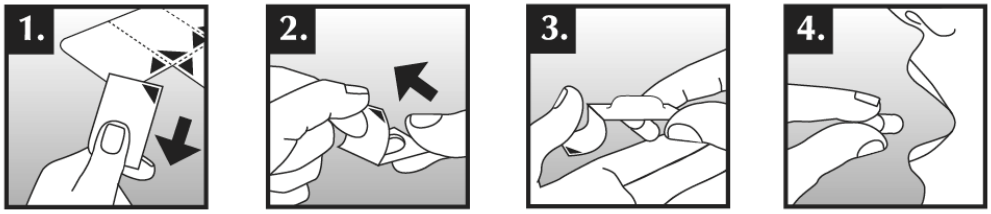
OU
Lenalidomida Krka é tomado em determinados dias ao longo de 4 semanas (28 dias).
- A cada 28 dias é chamado um "ciclo de tratamento".
- Conforme o dia do ciclo, tomará um ou mais medicamentos. Contudo, em alguns dias não tomará nenhum dos medicamentos.
- Após completar cada ciclo de 28 dias, deverá começar um novo "ciclo" ao longo dos 28 dias seguintes.

**Quantidade de Lenalidomida Krka que deve tomar**
Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá dizer-lhe:
- a quantidade de Lenalidomida Krka que deve tomar
- a quantidade que deve tomar dos outros medicamentos que deverão ser tomados em combinação com Lenalidomida Krka, se os houver em que dias do seu ciclo de tratamento deverá tomar cada medicamento.

**Como e quando tomar Lenalidomida Krka**
- engula as cápsulas inteiras, de preferência com água.

- não parta, não abra nem mastigue as cápsulas. Se o pó de uma cápsula de Lenalidomida Krka partida entrar em contacto com a pele, lave a pele de imediato e muito bem com água e sabão.
- os profissionais de saúde, prestadores de cuidados e membros da família 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.
- as cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.
- deve tomar Lenalidomida Krka aproximadamente à mesma hora nos dias programados.

**Tomar este medicamento**
Para retirar a cápsula do blister:
1. Segure o blister pelas extremidades e separe uma célula do blister do resto do blister, rasgando suavemente ao longo das perfurações em redor da célula.
2. Puxe a extremidade do papel alumínio e retire-a completamente.
3. Vire a cápsula para a sua mão.
4. Engula a cápsula inteira, de preferência com água.




**Duração do tratamento com Lenalidomida Krka**
Lenalidomida Krka é tomado em ciclos de tratamento, durando cada ciclo 21 ou 28 dias (ver em cima "Ciclo de tratamento"). Deve continuar os ciclos de tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

**Se tomar mais Lenalidomida Krka do que deveria**
Se tomar mais Lenalidomida Krka do que lhe foi prescrito, informe o seu médico de imediato.

**Caso se tenha esquecido de tomar Lenalidomida Krka**
Caso se tenha esquecido de tomar Lenalidomida Krka à hora habitual e:
- tiverem passado menos de 12 horas-tome a sua cápsula de imediato.
- tiverem passado mais de 12 horas-não tome a sua cápsula. Tome a próxima cápsula à hora habitual no dia seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Lenalidomida Krka pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar Lenalidomida Krka e consulte imediatamente um médico se notar os seguintes efeitos indesejáveis-pode precisar de tratamento médico urgente:**
- Urticária, erupções na pele, inchaço dos olhos, boca ou face, dificuldade em respirar ou comichão que podem ser os sintomas de tipos graves de reações alérgicas chamadas angioedema e reação anafilática.

- Uma reação alérgica grave que pode começar como uma erupção na pele numa área, mas espalhar-se com perda extensa de pele por todo o corpo (síndrome de Stevens-Johnson e/ou necrólise epidérmica tóxica).
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal alta, elevações das enzimas do fígado, anomalias no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos que também é conhecida como DRESS ou síndrome de hipersensibilidade induzida pelo medicamento). Ver também secção 2.

**Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:**
- Febre, arrepios, garganta irritada, tosse, úlceras na boca ou quaisquer sintomas de infeção, incluindo na corrente sanguínea (sépsis).
- Hemorragia ou nódoas negras na ausência de lesão.
- Dores no peito ou dores nas pernas.
- Falta de ar.
- Dor nos ossos, fraqueza muscular, confusão ou cansaço que podem ser causados por um nível elevado de cálcio no sangue.

Lenalidomida Krka pode reduzir o número dos glóbulos brancos que combatem as infeções e também das células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular (plaquetas) o que pode causar doenças da coagulação como hemorragias do nariz e nódoas negras.
Lenalidomida Krka também pode causar coágulos sanguíneos nas veias (trombose).

**Outros efeitos indesejáveis**
É importante salientar que um pequeno número de doentes pode desenvolver outros tipos de cancro e é possível que este risco possa ser aumentado com o tratamento com Lenalidomida Krka. Por isso, o seu médico deve avaliar cuidadosamente o benefício e risco, quando lhe é receitado Lenalidomida Krka.

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)
- Uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, o que pode causar anemia que provoca cansaço e fraqueza.
- Erupções na pele, comichão.
- Cãibras musculares, fraqueza muscular, dores musculares, dor óssea, dor articular, dor de costas, dor nas extremidades.
- Inchaço generalizado incluindo os braços e pernas.
- Fraqueza, cansaço.
- Febre e sintomas gripais, incluindo febre, dores musculares, dores de cabeça, dores de ouvidos, tosse e arrepios.
- Dormência, sensação de formigueiro ou de ardor na pele, dores nas mãos ou nos pés, tonturas, tremores.
- Diminuição do apetite, alteração do paladar.
- Aumento da dor, tamanho do tumor ou vermelhidão à volta do tumor.
- Perda de peso.
- Prisão de ventre, diarreia, náuseas, vómitos, dor de estômago, azia.
- Níveis baixos de potássio ou cálcio e/ou de sódio no sangue.
- Tiroide a funcionar menos do que deveria.
- Dor na perna (a qual pode ser um sintoma de trombose), dor no peito ou falta de ar (o qual pode ser um sintoma de coágulos de sangue nos pulmões, chamado embolismo pulmonar).
- Infeções de todos os tipos incluindo infeção dos seios que rodeiam o nariz, infeção dos pulmões e das vias respiratórias superiores.
- Falta de ar.
- Visão desfocada.
- Névoa nos olhos (cataratas).
- Problemas nos rins que incluem rins que não funcionam bem ou que não são capazes de manter uma função normal.
- Resultados anormais dos testes da função hepática.
- Aumento nos resultados dos testes da função hepática.

- Alterações numa proteína no sangue que pode causar inchaço das artérias (vasculite).
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue (diabetes).
- Diminuição dos níveis de açúcar no sangue.
- Dores de cabeça.
- Hemorragia do nariz.
- Pele seca.
- Depressão, alteração de humor, dificuldade em adormecer.
- Tosse.
- Diminuição da pressão arterial.
- Uma sensação vaga de desconforto no corpo, sensação de mal-estar.
- Boca inflamada e dorida, boca seca.
- Desidratação.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Destruição de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica).
- Certos tipos de tumor da pele.
- Hemorragia das gengivas, estômago ou intestinos.
- Aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos lentos, rápidos ou irregulares.
- Aumento da quantidade de uma substância que resulta da decomposição normal e anormal dos glóbulos vermelhos.
- Aumento de um tipo de proteína que indica a presença de inflamação no organismo.
- Escurecimento da sua pele, alteração da cor da sua pele resultante de uma hemorragia sob a pele habitualmente causada por nódoas negras; inchaço da pele cheio de sangue; contusão.
- Aumento do ácido úrico no sangue.
- Erupções na pele, vermelhidão da pele, formação de gretas, escamação ou descamação da pele, urticária.
- Aumento da sudação, suores noturnos.
- Dificuldade em engolir, dores de garganta, dificuldades com a qualidade da voz ou alterações da voz.
- Corrimento do nariz.
- Produção de urina muito superior ou muito inferior ao que é habitual ou incapacidade para controlar a micção.
- Urinar sangue.
- Falta de ar, especialmente quando deitado (o que pode ser um sintoma de insuficiência cardíaca).
- Dificuldade em ter uma ereção.
- Trombose, desmaios, vertigens (problema no ouvido interno que causa a sensação de que tudo está a andar à roda), perda temporária da consciência.
- Dor no peito que se estende para os braços, pescoço, mandíbula, costas ou estômago, sensação de suor e falta de ar, sensação de enjôos ou vómitos, que podem ser sintomas de um ataque de coração (enfarte do miocárdio).
- Fraqueza muscular, falta de energia.
- Dor no pescoço, dor no peito.
- Arrepios.
- Inchaço das articulações.
- Fluxo de bílis do fígado mais lento ou bloqueado.
- Níveis baixos de fosfato ou de magnésio no sangue.
- Dificuldade na fala.
- Lesão no fígado.
- Alteração do equilíbrio, dificuldade em mover-se.
- Surdez, zumbido nos ouvidos.
- Dor no nervo, sensação anormal desagradável sobretudo ao toque.
- Um excesso de ferro no corpo.
- Sede.
- Confusão.
- Dor de dentes.
- Queda que pode resultar em lesão.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Hemorragia no crânio.
- Problemas circulatórios.
- Perda de visão.
- Perda de desejo sexual (líbido).
- Eliminação de grandes quantidades de urina com dor óssea e fraqueza, os quais podem ser sintomas de uma doença renal (síndrome de Fanconi).
- Pigmentação amarela da pele, das membranas mucosas ou dos olhos (icterícia), fezes de cor pálida, urina de cor escura, comichão na pele, erupção na pele, dor ou inchaço do estômago-estes podem ser sintomas de lesão do fígado (insuficiência hepática).
- Dores de estômago, enfartamento ou diarreia, que podem ser sintomas de inflamação no intestino grosso (chamado colite ou tiflite).
- Lesão das células dos rins (chamado necrose tubular renal).
- Alterações na cor da sua pele, sensibilidade à luz solar.
- Síndrome de lise tumoral - complicações metabólicas que podem ocorrer durante o tratamento do cancro e por vezes mesmo na ausência de tratamento. Estas complicações são provocadas pelos produtos de degradação resultantes da morte das células tumorais e podem incluir os seguintes efeitos: alterações na bioquímica sanguínea, níveis elevados de potássio, fósforo, ácido úrico e níveis baixos de cálcio levando a alterações na função renal, ritmo cardíaco, crises epiléticas e por vezes à morte.
- Aumento da pressão arterial nos vasos sanguíneos que fornecem os pulmões (hipertensão pulmonar).

**Desconhecidos** (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
- Uma dor súbita ou ligeira na região superior do estômago e/ou nas costas, que se agrava e permanece durante alguns dias, possivelmente acompanhada por náuseas, vómitos, febre e pulso rápido - estes sintomas podem ser devidos a uma inflamação do pâncreas.
- Respiração sibilante, falta de ar ou tosse seca, que podem indicar sintomas causados por inflamação dos tecidos dos pulmões.
- Foram observados casos raros de lesão muscular (dor muscular, fraqueza ou inchaço) que podem levar a problemas nos rins (rabdomiólise), alguns dos quais quando Lenalidomida Krka é combinado com uma estatina (um tipo de medicamento para diminuir o colesterol).
- Uma afeção que afeta a pele causada por inflamação dos vasos sanguíneos de pequeno calibre, acompanhada de dor nas articulações e febre (vasculite leucocitoclástica).
- Degradação da parede do estômago ou do intestino. Isto pode levar a uma infeção muito grave. Informe o seu médico se tiver uma forte dor de estômago, febre, náuseas, vómitos, sangue nas fezes ou alterações dos seus hábitos intestinais.
- Infeções virais, incluindo herpes zoster (também conhecido por "zona", uma doença viral que causa uma erupção dolorosa na pele com formação de bolhas) e recorrência da infeção pelo vírus da hepatite B (que pode causar o amarelecimento da pele e olhos, urina de cor castanha escura, dor do lado direito do estômago, febre e a sensação de náusea ou vómitos).
- Rejeição de transplante de órgão sólido (como um rim ou o coração).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Lenalidomida Krka

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Lenalidomida Krka**

- A substância ativa é a lenalidomida. Cada cápsula contém cloridrato de lenalidomida mono-hidratado equivalente a 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg de lenalidomida.

- Os outros componentes do conteúdo da cápsula são manitol (E421), celulose microcristalina (E460), amido de milho pré-gelificado, ácido tartárico (E334) e dibehenato de glicerilo.

- Os outros componentes na composíção da cápsula são:
  Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), carmim de índigo (E132), tinta de impressão (goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172)).

  Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), carmim de índigo (E132), tinta de impressão (goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172)).

  Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), tinta de impressão (goma laca (E904), povidona, dióxido de titânio (E171)).

  Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), carmim de índigo (E132), tinta de impressão (goma laca (E904), povidona, dióxido de titânio (E171)).

  Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), carmim de índigo (E132), tinta de impressão (goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172)).

  Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), carmim de índigo (E132), tinta de impressão (goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172)).

  Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas:
  Hipromelose, carragenina (E407), cloreto potássio (E508), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), tinta de impressão (goma laca (E904), povidona, dióxido de titânio (E171)).

**Qual o aspeto de Lenalidomida Krka e conteúdo da embalagem**

Lenalidomida Krka 2,5 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é verde com a marca “2.5” gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 4, comprimento 14 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 5 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é azul, o corpo da cápsula é azul com a marca "5" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 2, comprimento 18 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 7,5 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é castanho com a marca "7.5" gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 1, comprimento 19 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 10 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é castanho com a marca "10" gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 0, comprimento 21 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 15 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é azul com a marca "15" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 2, comprimento 18 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 20 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é verde, o corpo da cápsula é azul com a marca "20" gravada a preto. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 1, comprimento 19 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka 25 mg cápsulas:
A cabeça da cápsula é castanha, o corpo da cápsula é castanho com a marca "25" gravada a branco. O conteúdo da cápula é um pó branco a branco amarelado ou acastanhado. Tamanho da cápsula: 0, comprimento 21 ± 1 mm.

Lenalidomida Krka está disponível em caixas contendo 7 x 1 ou 21 x 1 cápsula, em blisters de dose unitária, com película removível.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

**Fabricantes**
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croácia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Lietuva**
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

**España**
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

**Italia**
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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