



Revlimid® (lenalidomida)

Cápsula dura

5 mg

10mg

15 mg

25 mg



Revlimid® **lenalidomida**

APRESENTAÇÕES

Cada embalagem contém 21 cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 25 mg.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 25 mg de lenalidomida.

Excipientes: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Proibido para mulheres grávidas.

Este medicamento pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.

Este medicamento é somente seu. Não passe para ninguém.

Este medicamento não provoca aborto e não evita filhos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

1.1 Mieloma múltiplo

Revlimid® (lenalidomida), em combinação com dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (MM) refratário/recidivado que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento.

1.2 Síndrome mielodisplásica

Revlimid® (lenalidomida) é indicado para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica (SMD) de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Mieloma múltiplo

Dois estudos randomizados (estudos MM-009 e MM-010) foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança de lenalidomida. Estes estudos multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos, controlados por placebo, compararam lenalidomida em combinação com altas doses de dexametasona à terapia com dexametasona isolada, em pacientes com mieloma múltiplo que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento. Estes estudos incluíram pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC – *absolut neutrophil count*) $\geq 1000/\text{mm}^3$, contagens de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$, TGO/AST ou TGP/ALT séricas $\leq 3,0 \times$ limite superior da normalidade (LSN), e bilirrubina direta sérica $\leq 2,0 \text{ mg/dL}$.

Em ambos os estudos, os pacientes no grupo lenalidomida/dexametasona receberam 25 mg de lenalidomida via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 21 e uma cápsula de placebo equivalente uma vez ao dia nos Dias 22 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes no grupo placebo/dexametasona receberam 1 cápsula de placebo nos Dias 1 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes em ambos os grupos de tratamento receberam 40 mg de dexametasona via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias pelos primeiros 4 ciclos de terapia. A dose de dexametasona foi reduzida para 40 mg via oral uma vez ao dia nos Dias 1 a 4 de cada ciclo de 28 dias após os primeiros 4 ciclos de terapia. Em ambos os estudos, o tratamento deveria continuar até a progressão da doença.

Em ambos os estudos, ajustes de dose foram permitidos com base em achados clínicos e laboratoriais. As reduções sequenciais de dose para 15 mg diariamente, 10 mg diariamente e 5 mg diariamente foram permitidas em decorrência da toxicidade (vide item “8.2.1 – Mieloma múltiplo”).

A tabela abaixo resume as características basais do paciente e da doença nos dois estudos. Em ambos os estudos, as características basais demográficas e relacionadas à doença foram comparáveis entre os grupos lenalidomida/dexametasona e placebo/dexametasona.

Características basais demográficas e relacionadas à doença - estudos MM-009 e MM-010

	Estudo MM-009		Estudo MM-010	
	Lenalidomida/Dex N = 177	Placebo/Dex N = 176	Lenalidomida/Dex N = 176	Placebo/Dex N = 175
Características do paciente				
Idade (anos)				
Mediana	64	62	63	64
Mín, Máx	36; 86	37; 85	33; 84	40; 82
Sexo				
Masculino	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Feminino	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
Raça/Etnia				
Branca	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
Outra	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
Status de Desempenho ECOG 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
Características da doença				
Estágio basal do mieloma múltiplo (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
β2-microglobulina (mg/L)				
≤ 2,5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de terapias anteriores				
Número de terapias antimieloma anteriores				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%

	Estudo MM-009		Estudo MM-010	
	Lenalidomida/Dex N = 177	Placebo/Dex N = 176	Lenalidomida/Dex N = 176	Placebo/Dex N = 175
Tipos de terapias anteriores				
Transplante de células-tronco	62%	61%	55%	54%
Talidomida	42%	46%	30%	38%
Dexametasona	81%	71%	66%	69%
Bortezomibe	11%	11%	5%	4%
Melfalano	33%	31%	56%	52%
Doxorrubicina	55%	51%	56%	57%

O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi o tempo até a progressão (TTP – *time to progression*). TTP foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência da progressão de doença ou morte decorrente da progressão de doença.

As análises interinas pré-planejadas de ambos os estudos mostraram que a combinação de lenalidomida/dexametasona foi significativamente superior à dexametasona isolada para TTP. Os estudos tiveram o caráter cego quebrado para permitir que os pacientes no grupo placebo/dexametasona recebessem tratamento com a combinação lenalidomida/dexametasona.

Para ambos os estudos, foram analisados os dados cruzados de sobrevida de acompanhamento prolongado. No estudo MM-009, o tempo mediano de sobrevida foi 39,4 meses (IC 95%: 32,9, 47,4) no grupo **Revlimid**[®]/dexametasona e 31,6 meses (IC 95%: 24,1, 40,9) no grupo placebo/dexametasona, com uma taxa de risco de 0,79 (IC 95%: 0,61-1,03). No estudo MM-010, o tempo mediano de sobrevida foi 37,5 meses (IC 95%: 29,9, 46,6) no grupo **Revlimid**[®]/dexametasona e 30,8 meses (IC 95%: 23,5, 40,3) no grupo placebo/dexametasona, com uma taxa de risco de 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).



Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-009

Desfecho de Eficácia	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Linha de terapia anterior	
	Lenalidomida/Dex N = 177	Placebo/Dex N = 176	Lenalidomida/Dex N = 68	Placebo/Dex N = 67	Lenalidomida/Dex N = 109	Placebo/Dex N=109
Tempo até a Progressão						
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	22 (32)	45 (67)	51 (47)	75 (69)
Mediana (meses) [IC de 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	NE [13,9; NE]	4,7 [4,6; 5,8]	9,5 [6,5; 14,8]	4,0 [3,3; 5,3]
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,232 [0,136; 0,394]		0,320 [0,221; 0,464]	
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Taxa de resposta						
CR n (%)	23 (13)	1 (1)	12 (18)	1 (2)	11 (10)	0 (0)
PR n (%)	84 (48)	33 (19)	31 (46)	14 (21)	53 (49)	19 (17)
CR ou PR n (%)	107 (61)	34 (19)	43 (63)	15 (22)	64 (59)	19 (17)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
<i>Odds ratio</i> [IC de 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		5,96 [2,80; 12,71]		6,74 [3,61; 12,58]	
Duração mediana da resposta (meses) [IC de 95%]	15,8 [11,1; NE]	4,7 [2,8; 9,3]				
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,373 [0,222; 0,628]					
Valor p	< 0,001					
Sobrevida livre de progressão						
Eventos n (%)	81 (46)	126 (72)				
Mediana (meses) [IC de 95%]	12,3 [8,4; 15,2]	4,7 [3,7; 4,7]				
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,314 [0,234; 0,420]					
Valor p	< 0,001					
Sobrevida global						



Desfecho de Eficácia	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Linha de terapia anterior	
	Lenalidomida/Dex N = 177	Placebo/Dex N = 176	Lenalidomida/Dex N = 68	Placebo/Dex N = 67	Lenalidomida/Dex N = 109	Placebo/Dex N=109
Eventos n (%)	37 (21)	60 (34)				
Mediana (meses) [IC de 95%]	NE [NE; NE]	23,9 [19,1; NE]				
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,499 [0,330; 0,752]					
Valor p	< 0,001					

NE = não estimável

PR (*partial response*) = resposta parcial

CR (*complete response*) = resposta completa



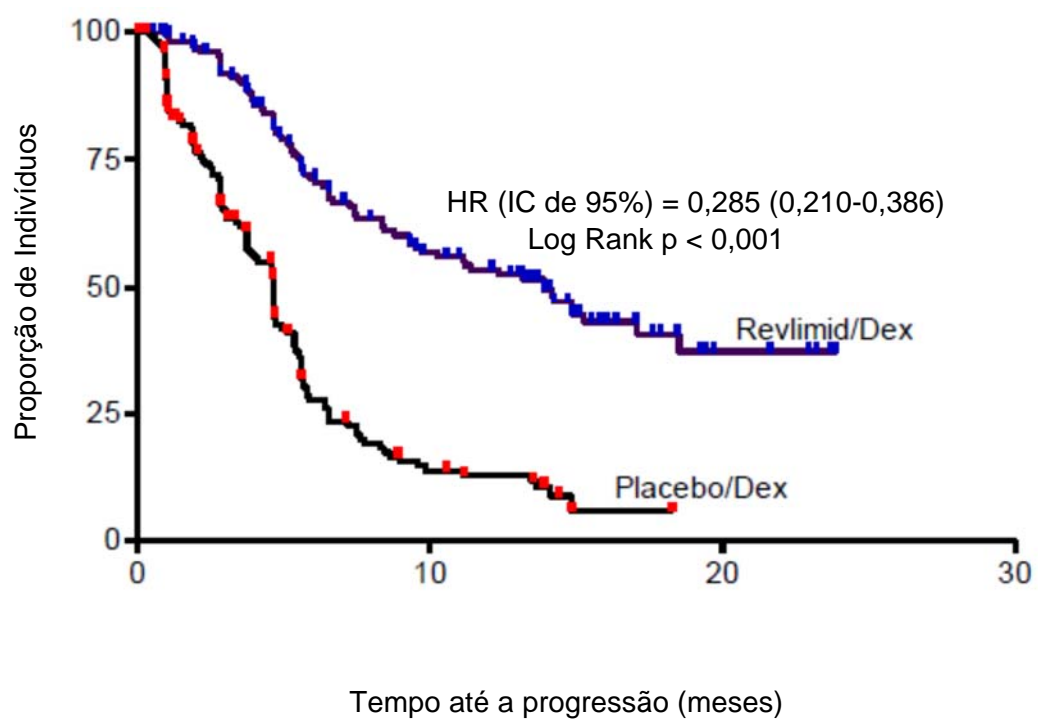
Resumo da análise de eficácia para o estudo MM-010

	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Terapia de linha anterior	
Desfecho de Eficácia	Lenalidomida/Dex N = 176	Placebo/Dex N = 175	Lenalidomida/Dex N = 56	Placebo/Dex N = 57	Lenalidomida/dex N = 120	Placebo/Dex N = 118
Tempo até a progressão						
Eventos n (%)	68 (39)	130 (74)	18 (32)	42 (74)	50 (42)	88 (75)
Mediana (meses) [IC de 95%]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]	NE [8,1; NE]	4,7 [3,7; 6,5]	11,1 [8,3; 18,0]	4,7 [3,8; 4,8]
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,324 [0,240; 0,438]		0,288 [0,164; 0,504]		0,330 [0,230; 0,473]	
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Taxa de resposta						
CR n (%)	27 (15)	7 (4)	9 (16)	2 (4)	18 (15)	5 (4)
PR n (%)	77 (44)	34 (19)	27 (48)	15 (26)	50 (42)	19 (16)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
CR ou PR n (%)	104 (59)	41 (23)	36 (64)	17 (30)	68 (57)	24 (20)
Valor p	< 0,001		< 0,001		< 0,01	
<i>Odds ratio</i> [IC de 95%]	4,72 [2,98; 7,49]		4,24 [1,93; 9,31]		5,12 [2,88; 9,11]	
Duração mediana da resposta (meses) [IC de 95%]	15,6 [9,7; NE]	6,5 [7,7; 11,9]				
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,558 [0,338; 0,921]					
Valor p	0,021					
Sobrevida livre de progressão						
Eventos n (%)	84 (48)	139 (79)				
Mediana (meses) [IC de 95%]	10,2 [7,4; 15,2]	4,6 [3,7; 4,7]				
<i>Hazard ratio</i> [IC de 95%]	0,390 [0,296; 0,515]					

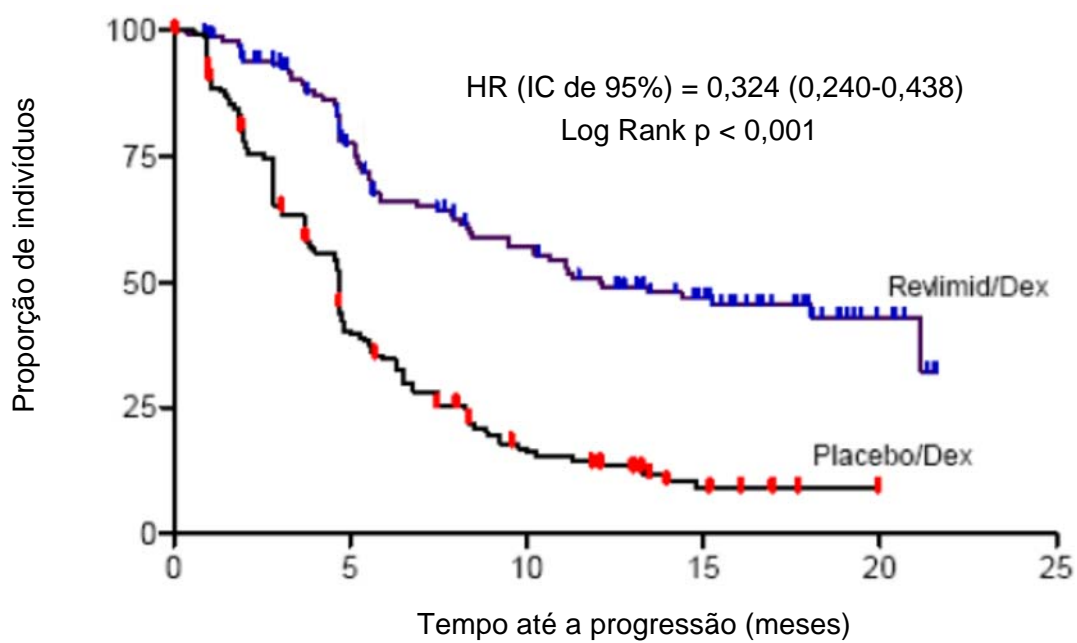


Desfecho de Eficácia	Todos os pacientes		1 Linha de terapia anterior		> 1 Terapia de linha anterior	
	Lenalidomida/Dex N = 176	Placebo/Dex N = 175	Lenalidomida/Dex N = 56	Placebo/Dex N = 57	Lenalidomida/dex N = 120	Placebo/Dex N = 118
Valor p	< 0,001					
Sobrevida global						
Eventos n (%)	47 (27)	60 (34)				
Mediana (meses)	NE	NE				
[IC de 95%]	[NE; NE]	[16,6; NE]				
<i>Hazard ratio</i>	0,730					
[IC de 95%]	[0,498; 1,070]					
Valor p	0,105					

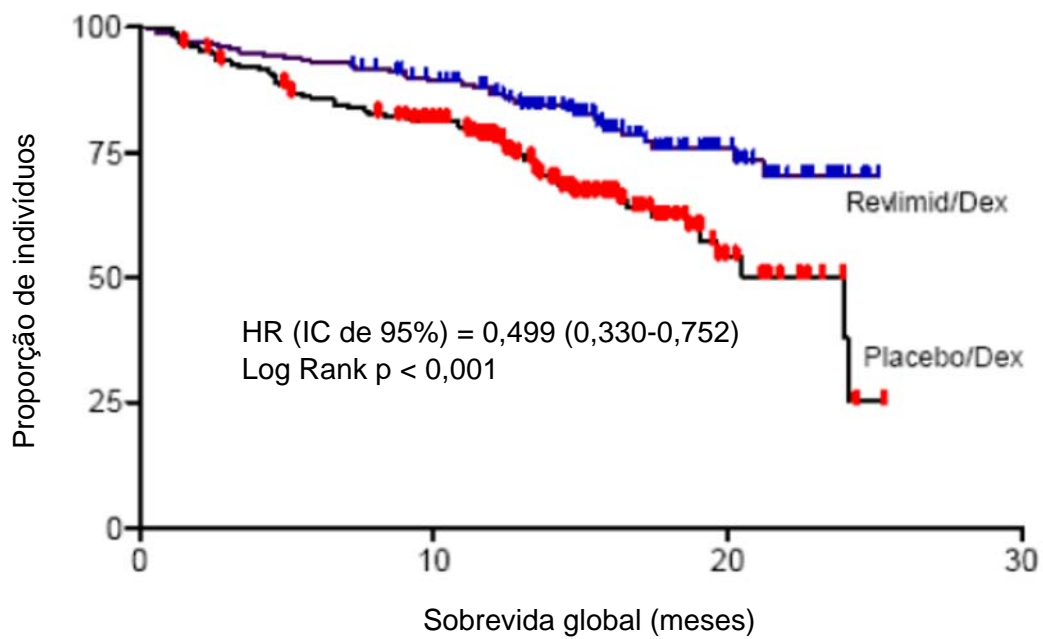
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-009



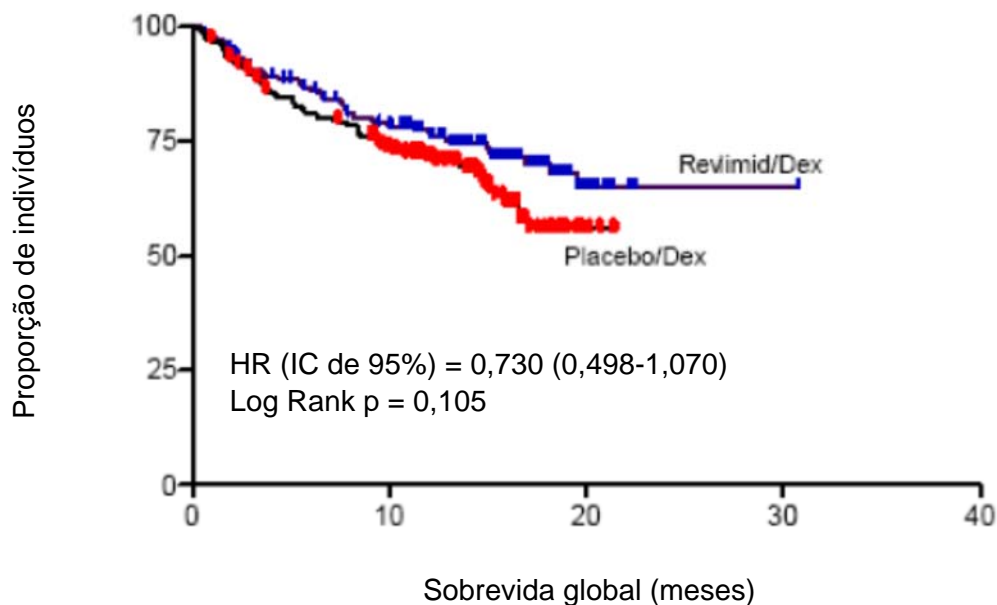
Estimativa Kaplan-Meier do tempo até a progressão - estudo MM-010



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-009



Sobrevida global por Kaplan-Meier - estudo MM-010



O indivíduo sob risco no último acompanhamento (133 semanas) no grupo **Revlimid**[®]/Dex foi à óbito. A estimativa Kaplan-Meier é mostrada somente até este ponto.

2.2 Síndrome mielodislásica

Dois estudos foram conduzidos para confirmar a eficácia e a segurança de lenalidomida no tratamento de anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção del(5q), com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

O estudo MDS-003 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único que foi conduzido para confirmar a eficácia e a segurança de lenalidomida em indivíduos com um diagnóstico de SMD de risco baixo ou intermediário-1 de acordo com o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS – *International Prognostic Scoring System*), associada a uma anormalidade citogenética de 5q (q31-33) (del 5q), isolada ou com anormalidades citogenéticas adicionais, e anemia de transfusão de eritrócitos. Lenalidomida foi administrada via oral na dose de 10 mg uma vez ao dia continuamente ou 10 mg uma vez ao dia por 21 dias a cada 28 dias. O estudo MDS-003 não foi desenhado e nem apresenta poder para comparar prospectivamente a eficácia dos dois regimes de administração. As reduções sequenciais de dose para 5 mg diariamente e 5 mg a cada dois dias, bem como os atrasos de dose, foram permitidas de acordo com o perfil de toxicidade. MDS-003 incluiu 148 pacientes que apresentavam anemia dependente de transfusões de eritrócitos. A dependência de transfusões de eritrócitos foi definida como o recebimento de ≥ 2 unidades de eritrócitos dentro de 8 semanas antes do tratamento do estudo. O estudo incluiu pacientes com $ANC \geq 500/mm^3$, contagem de plaquetas $\geq 50.000/mm^3$, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dL, TGO/AST ou TGP/ALT séricas $\leq 3,0 \times LSN$, e bilirrubina direta sérica $\leq 2,0$ mg/dL.

MDS-004 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando 2 doses de lenalidomida oral *versus* placebo em indivíduos dependentes de transfusão de eritrócitos com SMD de risco baixo ou intermediário-1 de acordo com o IPSS, associada à anormalidade citogenética del 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. Este estudo foi conduzido em 2 fases: uma fase de tratamento duplo-cego (de até, no máximo, 52 semanas) na qual 205 indivíduos foram randomizados para receber 10 mg de lenalidomida por 21 dias de um ciclo de 28 dias (cíclico), 5 mg de lenalidomida continuamente ou placebo; e uma fase de extensão aberta

(máximo de 105 semanas). Os indivíduos que concluíram com sucesso a fase duplo-cega e os indivíduos que não apresentaram pelo menos uma pequena resposta eritroide (50% de redução nas transfusões de eritrócitos) até a semana 16 do tratamento duplo-cego, tiveram o caráter cego quebrado e tornaram-se elegíveis para receber lenalidomida em tratamento aberto, nos regimes de administração de 5 mg ou 10 mg.

Fatores estimuladores de colônias de granulócitos foram permitidos para pacientes que desenvolveram neutropenia ou febre em associação com neutropenia.

As características basais dos pacientes e relacionadas à doença para os indivíduos nas populações com intenção de tratamento (ITT – *Intent To Treat*) de MDS-003 e MDS-004, estão resumidas a seguir.

Características basais demográficas e relacionadas à doença nos estudos MDS-003 e MDS-004 (populações ITT)

	MDS-003	MDS-004
Idade (anos)		
n	148	205
Média	70,0	67,3
DP	10,50	10,66
Mediana	71,0	68,0
Mín, Máx	37,0; 95,0	36,0; 86,0
Distribuição da idade	n (%)	n (%)
≤ 65	48 (32,4)	82 (40,0)
> 65	100 (67,6)	123 (60,0)
Sexo	n (%)	n (%)
Masculino	51 (34,5)	49 (23,9)
Feminino	97 (65,5)	156 (76,1)
Raça	n (%)	n (%)
Branca	143 (96,6)	202 (98,5)
Hispanica	3 (2,0)	0 (0,0)
Asiática/Ilhas do Pacífico	2 (1,4)	0 (0,0)
Outras	0 (0,0)	3 (1,5)
Duração da SMD (anos)		
n	148	205
Média	3,4	3,6
DP	3,29	3,57
Mediana	2,5	2,6
Mín, Máx	0,1; 20,7	0,2; 29,2
Anormalidade cromossômica 5q (31-33)	n (%)	n (%)
Sim	148 (100)	191 (93,2)
Não	0 (0,0)	4 (2,0)
Ausente	0 (0,0)	10 (4,9)
Pontuação IPSS (baseada na revisão central)^a	n (%)	n (%)
Baixa (0)	49 (33,1)	68 (33,2)
Intermediária-1 (0,5-1,0)	69 (46,6)	75 (36,6)
Intermediária-2 (1,5-2,0)	7 (4,7)	10 (4,9)
Alta (≥ 2,5)	2 (1,4)	1 (0,5)
Ausente	21 (14,2)	51 (24,9)
Classificação FAB^b pelo investigador	n (%)	n (%)
AR	95 (64,2)	147 (71,7)
ARSA	12 (8,1)	15 (7,3)
AREB	40 (27,0)	36 (17,6)
LMMC	1 (0,7)	0 (0,0)
AREB-T	0 (0,0)	1 (0,5)
Ausente	0 (0,0)	6 (2,9)
Classificação FAB^b pela revisão central	n (%)	n (%)
AR	78 (52,7)	106 (51,7)
ARSA	16 (10,8)	24 (11,7)
AREB	30 (20,3)	22 (10,7)
AREB-T	0 (0,0)	1 (0,5)
LMMC	3 (2,0)	3 (1,5)
LMC	0 (0,0)	1 (0,5)
Leucemia aguda	1 (0,7)	0 (0,0)
Não classificável	20 (13,5)	NA

Amostra não adequada do diagnóstico Outros ou Ausente	NA 0 (0,0)	39 (19,0) 9 (4,4)
^a Pontuação IPSS = soma de blastos medulares + cariótipo + pontuação de citopenia. Baixo (pontuação combinada = 0), Intermediário-1 (pontuação combinada = 0,5 a 1,0), Intermediário-2 (pontuação combinada = 1,5 a 2,0), Alto (pontuação combinada \geq 2,5); Pontuação combinada = (pontuação de blastos medulares + pontuação de cariótipo + pontuação de citopenia). ^b Classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) da SMD: LMC = leucemia mieloide crônica; LMMC = leucemia mielomonocítica crônica; AR = anemia refratária; AREB = anemia refratária com excesso de blastos; AREB-T = anemia refratária com excesso de blastos em transformação; ARSA = anemia refratária com sideroblastos em anel. DP = desvio padrão		

O IWG (*International Working Group*) definiu que o critério para uma resposta hematológica maior é a melhora sustentada por, no mínimo, 8 semanas consecutivas (56 dias). No estudo MDS-003, a independência da transfusão foi definida como um período de, no mínimo, 56 dias consecutivos durante o qual não foram realizadas transfusões e a concentração de hemoglobina (Hb) aumentou em, no mínimo, 1 g/dL. No estudo MDS-004, o desfecho primário de eficácia aumentou o período de independência da transfusão para 6 meses (182 dias).

Os resultados gerais de eficácia para as populações ITT estão demonstrados na tabela a seguir.

Os resultados do desfecho primário (independência da transfusão em 182 dias) para o estudo MDS-004 são fornecidos porém, para fins de comparação entre estudos, os resultados são mostrados pelos critérios do IWG. Os resultados para o grupo 5 mg no MDS-004 não estão apresentados.

As taxas de independência da transfusão de eritrócitos não foram afetadas pela idade ou sexo.

Parâmetro de eficácia	Estatística	MDS-003	MDS-004 *	
		10 mg Geral N = 148	10 mg Cic N = 69	Placebo N = 67
Independência de transfusão	Número de indivíduos	148	69	67
	Número (%) de indivíduos independentes de transfusão (56 dias) ^a	97 (65,5)	42 (60,9)	5 (7,5)
	IC de 95% exato	57,3; 73,2	48,4; 72,4	2,5; 16,6
	Número (%) de indivíduos independentes de transfusão (182 dias) [^]	86 (58,1)	37 (53,6)	4 (6,0)
	IC de 95% exato	49,7; 66,2	41,2; 65,7	1,7; 14,6
Aumento de Hb (g/dL) ^b	Número de indivíduos	97	42	5
	Mediana	5,6	6,2	2,6
	Média (DP)	6,1 (4,04)	5,8 (1,92)	2,6 (1,1)
	Mín, Máx	2,2; 40,7 ^f	1,8; 10,0	1,5; 4,4
Tempo até a independência de transfusão (semanas) ^c	Número de indivíduos	97	42	5
	Mediana	4,1	4,6	0,3
	Média (DP)	5,5 (6,56)	5,4 (3,74)	6,4 (10,3)
	Mín, Máx	0,3; 49,0	0,3; 14,7	0,3; 24,1
Duração da resposta ^d	Número de indivíduos independentes de transfusão	97	42	5
	Número (%) de indivíduos que progrediram (receberam transfusão após a resposta)	57 (58,8)	12 (28,6)	1 (20,0)
	Número (%) de indivíduos que mantiveram a independência da transfusão (classificado ^e)	40 (41,2)	30 (71,4)	4 (80,0)
Duração da resposta de independência da transfusão (semanas)	Mediana (estimativa Kaplan-Meier)	114,4	NE	NE
	IC de 95%	78,4; 153,7	106,0; NE	9,1; NE
<p>IC = intervalo de confiança; Cont = contínuo (28 dias em um ciclo de 28 dias); Cic = cíclico (21 dias em um ciclo de 28 dias); Hb = hemoglobina; ITT = intenção de tratamento; Máx = máximo; Mín = mínimo; DP = desvio padrão.</p> <p>* Com base na resposta de independência da transfusão de eritrócitos para os indivíduos na fase duplo-cega que se tornaram independentes da transfusão de eritrócitos por no mínimo 56 dias.</p> <p>[^] Resposta de independência da transfusão de eritrócitos para os indivíduos na fase duplo-cega que se tornaram independentes da transfusão de eritrócitos por no mínimo 182 dias (desfecho primário do MDS-004).</p>				
<p>^aA ausência de infusão intravenosa de qualquer transfusão de eritrócitos durante qualquer sequência consecutiva de 56 dias durante o período de tratamento e um aumento na Hb de no mínimo 1 g/dL, desde o mínimo durante o período de triagem/basal até o máximo durante o período de independência da transfusão, exceto os primeiros 30 dias após a última transfusão antes do período livre de transfusão.</p> <p>^bAlteração na concentração de Hb desde a visita basal até o valor máximo durante o período de resposta, no qual o período de resposta foi definido como o tempo desde 30 dias após a última transfusão antes da independência da transfusão até a próxima transfusão ou até a última avaliação para os indivíduos que não receberam uma transfusão subsequente durante o período do estudo.</p> <p>^cMedido do dia da primeira dose do medicamento em estudo até o primeiro dia do primeiro período de 56 dias livre de transfusão de eritrócitos.</p> <p>^dMedido do primeiro dia dos 56 dias consecutivos durante os quais o indivíduo permaneceu livre de transfusões de eritrócitos até a data da primeira transfusão de eritrócitos após este período.</p> <p>^eA duração da resposta foi classificada na data da última visita para os indivíduos que mantiveram a independência da transfusão.</p> <p>^fO indivíduo 0383002 apresentou uma medida do valor de Hb laboratorial local de 40,7 g/dL. Este valor foi questionado, porém não foi resolvido pelo centro de pesquisa antes do fechamento do banco de dados.</p>				

Os critérios do IWG-200 para a avaliação da resposta citogenética exigem um mínimo de 20 metáfases analisáveis basais e pós-basais utilizando técnicas citogenéticas convencionais. Uma resposta citogenética maior é definida como nenhuma anormalidade citogenética detectável caso haja uma anormalidade pré-existente, enquanto que uma resposta menor exige $\geq 50\%$ de redução em metáfases anormais. Os indivíduos foram elegíveis para serem avaliados quanto a uma resposta citogenética quando ≥ 20 metáfases foram analisadas na visita basal durante o período de 56 dias imediatamente anterior ao primeiro dia da administração do medicamento em estudo e ≥ 20 metáfases foram analisadas no mínimo uma vez nas visitas pós-basais utilizando técnicas citogenéticas convencionais. As respostas citogenéticas para os indivíduos avaliáveis na população ITT do estudo MDS-003 e da porção duplo-cega do MDS-004, estão resumidas na tabela a seguir.

	Estudo MDS-003	Estudo MDS-004	
Resposta citogenética^a	Lenalidomida 10 mg Geral	Lenalidomida 10 mg QD* Cic	Placebo QD*
ITT	N = 88^b	N = 61^b	N = 50^b
Resposta maior [n (%)]	36 (40,9)	15 (24,6)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	27 (30,7)	12 (19,7)	0 (0,0)
MITT	N = 52^b	N = 40^b	N = 35^b
Resposta maior [n (%)]	18 (34,6)	10 (25,0)	0 (0,0)
Resposta menor [n (%)]	20 (38,5)	7 (17,5)	0 (0,0)

Cic = cíclico (21 dias de um ciclo de 28 dias); QD (*quaque die*) = uma vez ao dia.; MITT = intenção de tratamento modificada.

^aResposta maior = nenhuma anormalidade citogenética detectável no caso de anormalidade pré-existente presente. Resposta menor = $\geq 50\%$ de redução no percentual de metáfases anormais.

^bNúmero de indivíduos que foram avaliáveis quanto à resposta citogenética e que apresentaram no mínimo 20 metáfases analisáveis na visita basal e no mínimo em uma visita pós-basal.

A proporção de indivíduos na população ITT no estudo MDS-003 que obtiveram independência da transfusão foi significativamente maior entre os indivíduos que apresentaram qualquer resposta citogenética (maior + menor) em comparação àqueles indivíduos que não apresentaram resposta citogenética [62 de 63 indivíduos (98,4%) *versus* 9 de 25 indivíduos (36%); $p < 0,001$]. Uma tendência semelhante foi observada para a população ITT no estudo MDS-004, porém as diferenças na independência da transfusão de eritrócitos entre os indivíduos que apresentaram respostas citogenéticas e aqueles que não apresentaram, não alcançaram a significância ($p = 0,508$). A associação entre a resposta citogenética e a independência da transfusão foi mais pronunciada no grupo de tratamento com 10 mg em comparação ao grupo com 5 mg.

2.3 Dados de segurança pré-clínica

2.3.1 Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, doses orais de até 500 mg/kg de lenalidomida (aproximadamente 200 a 500 vezes as doses humanas de 25 e 10 mg, respectivamente, com base na área da superfície corporal) não causaram efeitos adversos sobre a saúde geral, os parâmetros de fertilidade masculinos ou femininos, ou sobre o desenvolvimento embrionário precoce.

2.3.2 Estudos de desenvolvimento embriofetal

Estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em ratas, coelhas e macacas. Em ratas, doses orais de até 500 mg/kg de lenalidomida não afetaram o desenvolvimento embriofetal. Em macacas, as malformações ocorreram nos fetos na dose de 0,5 mg/kg, a mais baixa dose de lenalidomida testada. A exposição em macacas nesta dose [AUC (*area under curve*) de 378 ng•h/mL] foi 0,17 a 0,41 vezes a exposição de uma dose clínica humana de 25 mg/dia (AUC de 2262 ng•h/mL) e 10 mg/dia (933 ng•h/mL), respectivamente. As malformações variaram de membros posteriores rígidos e ligeiramente mal rotacionados na dose de 0,5 mg/kg/dia até malformações externas graves, tais como partes de extremidades dobradas, encurtadas, malformadas, mal rotacionadas e/ou parcialmente ausentes, oligo e/ou polidactilia, e/ou ânus não pérvio na dose de 4 mg/kg/dia. Defeitos dos membros e dos digitais foram correlacionados com achados esqueléticos na dose de ≥ 1 mg/kg/dia. Estas malformações foram similares àquelas observadas com o controle positivo talidomida, um agente teratogênico humano conhecido.

No estudo definitivo do desenvolvimento embriofetal em coelhas, conduzido com doses de até 20 mg/kg/dia, a toxicidade materna foi observada com dose ≥ 10 mg/kg/dia, e uma dose de 20 mg/kg/dia resultou em um único aborto. Na dose de ≥ 10 mg/kg/dia, a toxicidade no desenvolvimento consistiu no aumento da perda pós-implantação (reabsorções precoces e tardias e mortes intrauterinas), redução do peso corporal fetal, aumento da incidência de achados externos macroscópicos em fetos associados com morbidade, alterações esqueléticas e de partes moles. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL - *no-observed-adverse-effect level*) para a toxicidade materna e do

desenvolvimento foi 3 mg/kg/dia. A exposição das coelhas a esta dose (AUC de 2836 ng•h/mL) foi 1,3 a 3 vezes a exposição das doses clínicas humanas de 25 mg/dia (AUC de 2262 ng•h/mL) ou 10 mg/dia (933 ng•h/mL), respectivamente.

2.3.3 Desenvolvimento pré e pós-natal

Em um estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré e pós-natal em ratas, o ganho de peso corporal materno diminuiu durante a gestação e aumentou durante a última semana do período de lactação na dose de 500 mg/kg/dia; estes efeitos foram considerados relacionados com o tratamento, porém não adversos. A maturação sexual da prole masculina foi marginalmente atrasada nas doses de 100, 300 e 500 mg/kg/dia, e o ganho de peso corporal discretamente menor das fêmeas F1 durante a gestação foi observado na dose de 500 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados ao tratamento, porém não foram considerados adversos. Não houve outros efeitos adversos sobre a viabilidade, crescimento ou comportamento da prole. Portanto, o NOAEL para os efeitos maternos, gerais e reprodutivos, e para o desenvolvimento da prole foi 500 mg/kg/dia (aproximadamente 200 a 500 vezes as doses humanas de 25 e 10 mg, respectivamente, com base na área de superfície corporal).

2.3.4 Estudos de carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com lenalidomida, uma vez que seu uso pretendido é no tratamento de câncer avançado. Em ratos que receberam lenalidomida via oral por 26 semanas (até 300 mg/kg/dia), não foram identificadas lesões hiperplásicas ou proliferativas nas necropsias da fase de administração ou da fase de recuperação (4 semanas após a última dose). Em macacos que receberam lenalidomida via oral por 52 semanas (até 2 mg/kg/dia), não foram identificadas alterações neoplásicas ou pré-neoplásicas na necropsia da fase de administração.

2.3.5 Estudos de mutagênese

Lenalidomida foi negativa para mutagenicidade no ensaio de mutação reversa bacteriana e não induziu aberrações cromossômicas em linfócitos humanos do sangue periférico em cultura ou mutações no loco da timidina quinase das células de linfoma de camundongos L5178y. Lenalidomida não aumentou a transformação morfológica no ensaio embrionário de *Hamster Syrian* ou induziu micronúcleos na medula óssea de ratos que receberam doses de até 2000 mg/kg.

2.4 Referências bibliográficas

- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133-42.
- Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(11):2147-52.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2123-32.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1456-65.
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011;118(14):3765-76.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor (código ATC L04 AX04).

A lenalidomida é um composto imunomodulador oral com um mecanismo de ação pleiotrópico envolvendo atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese e anti-angiogênese. Lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo as células tumorais plasmáticas do mieloma múltiplo e aquelas com deleção do cromossomo 5) e induz a expressão dos genes supressores tumorais, levando à interrupção do ciclo celular. As propriedades imunomoduladoras de lenalidomida incluem ativação de células T e células *Natural Killer* (NK), aumento do número de células T NK e inibição de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α e IL-6) por monócitos. As propriedades pró-eritropoiéticas de lenalidomida incluem a expansão das células-tronco hematopoiéticas CD34⁺ e o aumento da produção de hemoglobina fetal. Nas células do mieloma múltiplo, a combinação de lenalidomida e dexametasona induz a expressão de genes supressores tumorais, ativa as caspases envolvidas na apoptose e inibe sinergeticamente a proliferação de células do mieloma múltiplo.

A lenalidomida se liga diretamente à proteína cereblon, um componente do complexo enzimático das ligases de ubiquitina E3 (Cullin-RING), que inclui a proteína de ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA) danificado 1 (DDB1), culina 4 (CUL4) e reguladores de culinas 1 (Roc1). Na presença de lenalidomida, a cereblon liga os substratos de proteínas Aiolos e Ikaros, fatores transcripcionais linfocíticos, levando-os à ubiquitinação e subsequente degradação resultando em efeitos citotóxicos e imunomoduladores.

Em SMD (del 5q), foi demonstrado que lenalidomida inibe seletivamente a clonagem anormal por meio do aumento da apoptose das células de del 5q. A sensibilidade à lenalidomida em SMD del (5q) pode, pelo menos em parte, ser explicada pela regulação positiva dos genes (por exemplo, SPARC, p21, RPS14), os quais apresentam expressão reduzida decorrente da haploinsuficiência causada por del (5q).

3.1.2 Eletrofisiologia cardíaca

Um estudo de QTc (intervalo QT corrigido) foi conduzido para avaliar os efeitos de lenalidomida sobre o intervalo QT em doses únicas de 10 mg e 50 mg. Uma dose única de lenalidomida de até 50 mg não está associada com o prolongamento do intervalo QT em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Isto indica que não se espera que lenalidomida resulte no prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT em pacientes nas doses terapêuticas aprovadas.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

Em voluntários saudáveis, a lenalidomida é rapidamente absorvida após a administração oral, com ocorrência da concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) entre 0,5 e 1,5 horas pós-dose. A disponibilidade farmacocinética de lenalidomida é linear. $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentam proporcionalmente com os aumentos na dose. A administração de múltiplas doses com base no regime de tratamento recomendado, não resulta em acúmulo do medicamento.

A coadministração de lenalidomida com uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em voluntários saudáveis reduz o tempo de absorção, resultando em uma redução de aproximadamente 20% na área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC) e uma redução de 50% na $C_{\text{máx}}$ plasmática.

No entanto, nos estudos clínicos pivotais em MM e SMD para registro, nos quais a eficácia e a segurança foram estabelecidas para lenalidomida, o medicamento foi administrado independente da ingestão de refeições. Assim, lenalidomida pode ser administrada com ou sem alimentos.

Em pacientes com mieloma múltiplo (nível basal de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dL), $C_{\text{máx}}$ ocorre entre 0,5 a 6 horas pós-dose. A exposição plasmática (AUC e $C_{\text{máx}}$) aumenta proporcionalmente com a dose após doses únicas e múltiplas. Doses múltiplas de 25 mg/dia não causam o acúmulo plasmático do medicamento. A exposição (AUC) em pacientes com mieloma múltiplo é mais elevada em comparação com voluntários saudáveis, uma vez que a depuração do medicamento é menor nesses pacientes do que em voluntários saudáveis. Isto é consistente com a função renal

comprometida de pacientes com mieloma múltiplo (os ajustes de dose são recomendados para pacientes com depuração de creatinina (Clcr) < 60 mL/min; vide itens “8.2.1 – Mieloma múltiplo” e “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida”).

Em pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1, a dose oral única de 10 mg de lenalidomida é rapidamente absorvida, com a observação de $C_{máx}$ por volta de 1 hora pós-dose. Não houve acúmulo plasmático de lenalidomida com doses múltiplas de 10 mg por dia. Uma vez que muitos pacientes com SMD apresentam algum grau de comprometimento renal, a exposição (AUC) é mais elevada em pacientes com SMD em comparação com indivíduos saudáveis (os ajustes de dose são recomendados para pacientes com Clcr < 60 mL/min; vide itens “8.2.2 – Síndrome mielodisplásica” e “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida”).

3.2.2 Distribuição

In vitro, a ligação de [¹⁴C]-lenalidomida às proteínas plasmáticas é aproximadamente 29% em voluntários saudáveis e 23% em pacientes com mieloma múltiplo.

Lenalidomida está presente no sêmen (< 0,01% da dose) após a administração de 25 mg/dia e a mesma não é detectável no sêmen 3 dias após a interrupção do seu uso.

3.2.3 Metabolismo

In vitro, lenalidomida não é um substrato metabólico das enzimas hepáticas. Lenalidomida na forma inalterada é o componente circulante predominante *in vivo* em humanos. Os dois metabólitos identificados são 5-hidróxi-lenalidomida e N-acetil-lenalidomida; cada um constitui menos que 5% dos níveis da substância na circulação.

3.2.4 Excreção

Após a administração oral única de [¹⁴C]-lenalidomida (25 mg) a voluntários saudáveis, aproximadamente 90% e 4% da dose radioativa são eliminadas na urina e nas fezes, respectivamente. Aproximadamente 82% da dose radioativa são excretadas como lenalidomida, quase que exclusivamente pela via urinária. Hidróxi-lenalidomida e N-acetil-lenalidomida representam 4,59% e 1,83% da dose excretada, respectivamente. A depuração renal de lenalidomida excede a taxa de filtração glomerular e, portanto, é no mínimo ativamente secretada até certo ponto.

Em pacientes com SMD, a excreção urinária de lenalidomida inalterada em 24 horas pós-dose é, em média, aproximadamente 65% da dose administrada.

Nas doses recomendadas (5 a 25 mg/dia), a meia-vida plasmática é aproximadamente de 3 horas em voluntários saudáveis e variou de 3 a 5 horas em pacientes com MM ou SMD.

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Não existem dados disponíveis.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

Não foram conduzidos estudos clínicos dedicados para avaliar a farmacocinética de lenalidomida em idosos. As análises farmacocinéticas da população incluíram pacientes com idades que variaram de 39 a 85 anos de idade e mostram que a idade não influencia a disponibilidade de lenalidomida. Considerando que pacientes idosos são mais propensos a apresentar uma diminuição na função renal, recomenda-se cautela na seleção de dose e a monitorização da função renal.

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

A farmacocinética de lenalidomida foi estudada em pacientes com comprometimento renal em decorrência de condições não malignas. Neste estudo, 5 pacientes com comprometimento leve da função renal (Clcr 56-74 mL/min), 6 pacientes com comprometimento moderado da função renal (Clcr 33-46 mL/min), 6 pacientes com comprometimento grave da função renal (Clcr 17-29 mL/min), e 6 pacientes com nefropatia em estágio terminal com necessidade de diálise, receberam uma dose oral única de 25 mg de lenalidomida. Como comparador de grupo controle, 7 indivíduos saudáveis em idade similar com função renal normal (Clcr 83-145 mL/min) também receberam uma dose oral única de 25 mg de lenalidomida. Os resultados deste estudo mostraram que a farmacocinética de lenalidomida foi similar em pacientes com comprometimento leve de Clcr 56-74 mL/min e indivíduos saudáveis. Pacientes com comprometimento moderado e grave apresentaram um aumento de 3 vezes na meia-vida e uma redução de 66% a 75% na depuração em comparação com indivíduos saudáveis. Pacientes em hemodiálise apresentaram um aumento de aproximadamente 4,5 vezes na meia-vida e uma redução de 80% na depuração em comparação com indivíduos saudáveis. Aproximadamente 30% do medicamento no organismo foram removidos em uma sessão de diálise de 4 horas. É recomendado ajuste da dose inicial de **Revlimid®** em pacientes com comprometimento moderado a grave (Clcr < 60 mL/min) e em pacientes sob diálise (vide item “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida”).

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

As análises farmacocinéticas da população incluíram pacientes com comprometimento hepático leve (N = 16, bilirrubina total > 1,0 a ≤ 1,5 x LSN ou AST > LSN) e mostraram que o comprometimento hepático leve não influencia a disponibilidade de lenalidomida. Não existem dados disponíveis para pacientes com comprometimento hepático moderado a grave.

3.2.9 Outros fatores intrínsecos

As análises farmacocinéticas da população mostraram que o peso corporal (33-135 kg), sexo, raça e tipo de malignidade hematológica (MM e SMD) não apresentam um efeito clinicamente relevante sobre a depuração de lenalidomida em pacientes adultos.

4 CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez.
- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas (vide itens “5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “5.4 - Gravidez, lactação e fertilidade”).
- Hipersensibilidade à lenalidomida ou a qualquer um dos excipientes.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com lenalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

Categoria X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Geral

Alerta de gravidez: lenalidomida é um análogo químico da talidomida, estruturalmente relacionado com a talidomida.

A talidomida é um agente teratogênico humano conhecido que causa malformações congênitas graves com risco à vida. A lenalidomida induziu malformações em macacos de maneira similar àquelas descritas com a talidomida (vide itens “5.4 - Gravidez, lactação e fertilidade” e “2.3 - Dados de Segurança Pré-Clínica”). Se

lenalidomida for administrada durante a gravidez, um efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado.

Doação de sangue

Os pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por 30 dias após a descontinuação de lenalidomida.

Este medicamento contém LACTOSE.

Para informações sobre os medicamentos utilizados em combinação com lenalidomida, consultar a bula do respectivo produto.

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais

- Há um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona. O risco de eventos tromboembólicos venosos é menor em pacientes com SMD tratados com lenalidomida em monoterapia.
- Houve um aumento do risco de eventos tromboembólicos arteriais (predominantemente infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares), em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário tratados com lenalidomida e dexametasona (3,4%) em comparação com placebo/dexametasona (0,9%).
- Conseqüentemente, os pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolia - incluindo trombose anterior - devem ser monitorados cuidadosamente. Medidas devem ser tomadas para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo, tabagismo, hipertensão e hiperlipidemia). A administração concomitante de agentes eritropoiéticos ou histórico de eventos tromboembólicos podem também aumentar o risco trombótico nestes pacientes. Portanto, agentes eritropoiéticos ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com precaução em pacientes com mieloma múltiplo recebendo lenalidomida com dexametasona. Uma concentração de hemoglobina acima de 11 g/dL deve levar à descontinuação dos agentes eritropoiéticos.
- Os pacientes e os médicos são aconselhados a ficarem atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo. Os pacientes devem ser orientados a buscar tratamento médico caso desenvolvam sintomas como falta de ar, dor torácica, inchaço dos braços ou pernas. Medicamentos antitrombóticos profiláticos devem ser recomendados, especialmente em pacientes com fatores de risco trombótico adicionais. A decisão de tomar medidas profiláticas antitrombóticas deve ser feita após uma avaliação cautelosa dos fatores de risco basais do paciente, individualmente.
- Se o paciente apresentar quaisquer eventos tromboembólicos, o tratamento deve ser descontinuado e a terapia padrão anticoagulante deve ser iniciada. Depois que o paciente tiver sido estabilizado no tratamento anticoagulante e quaisquer complicações do evento tromboembólico tiverem sido tratadas, o tratamento com lenalidomida pode ser reiniciado na dose original, considerando-se uma avaliação do risco-benefício. O paciente deve continuar a terapia anticoagulante durante o tratamento com lenalidomida.

Reações alérgicas e reações cutâneas sérias

- Angioedema e reações dermatológicas sérias, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas. DRESS pode se apresentar como uma reação cutânea (por exemplo erupção cutânea ou dermatite esfoliativa), eosinofilia, febre e/ou linfadenopatia com complicações sistêmicas como hepatite, nefrite, pneumonia, miocardite e/ou pericardite. Estes eventos podem ser fatais.
- Pacientes com histórico de erupção cutânea de Grau 4 associada com tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida. A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. Lenalidomida deve ser descontinuada em casos de angioedema, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

Síndrome de lise tumoral (SLT) e reação de exacerbação tumoral (RET)

- SLT e RET foram comumente observadas em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC), e mais raramente em pacientes com outros linfomas, que foram tratados com lenalidomida. Casos fatais de SLT foram relatados durante o tratamento com lenalidomida. Os pacientes sob risco de SLT e RET são aqueles com carga tumoral elevada antes do tratamento. Deve-se ter cautela ao introduzir lenalidomida nestes pacientes. Estes pacientes devem ser acompanhados de perto, especialmente durante o primeiro ciclo ou o escalonamento de dose, e precauções apropriadas devem ser tomadas. Houve relatos raros de SLT em pacientes com MM tratados com lenalidomida, e nenhum relato em pacientes com SMD tratados com lenalidomida.

Aumento da mortalidade na leucemia linfocítica crônica

- Em um estudo clínico prospectivo randomizado (1:1) na primeira linha de tratamento de pacientes com LLC, a monoterapia com **Revlimid**[®] foi associada com um aumento do risco de morte em comparação com clorambucil em monoterapia. A lenalidomida não é recomendada para uso em LLC fora de estudos clínicos controlados.

Distúrbios da tireoide

- Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida (vide item “9.2 - Dados pós-comercialização”). O controle das condições comórbidas que podem afetar a função da tireoide é recomendado antes do início do tratamento com **Revlimid**[®]. É recomendável o monitoramento basal e contínuo da função tireoidiana.

5.2 Mieloma múltiplo

Toxicidades hematológicas

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em pacientes com mieloma múltiplo tratado anteriormente, tratados com terapia combinada com lenalidomida: hemogramas completos devem ser monitorados a cada 2 semanas durante as primeiras 12 semanas e mensalmente depois disto. A interrupção da dose e/ou reduções da dose podem ser necessárias (vide item “8.2.1 – Mieloma múltiplo”).

Segunda neoplasia primária

Com base em um baixo número de casos, um desequilíbrio numérico foi observado em estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo tratados anteriormente com lenalidomida/dexametasona em comparação com os controles, constituídos principalmente de cânceres de pele de células basais e células escamosas.

Levar em consideração tanto o benefício alcançado com lenalidomida quanto o risco de segunda neoplasia primária antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Avalie cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento utilizando a triagem padrão para a ocorrência de segunda neoplasia primária e institua o tratamento conforme apropriado.

5.3 Síndrome mielodisplásica

Toxicidade hematológica (neutropenia e trombocitopenia) em SMD: um hemograma completo, incluindo a contagem de leucócitos com diferencial, contagem de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, deve ser realizado semanalmente durante as primeiras 8 semanas de tratamento com lenalidomida e mensalmente depois disto, para monitorar as citopenias. Pode ser necessária a redução da dose (vide item “8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

5.4 Gravidez, lactação e fertilidade

5.4.1 Uso na gravidez

Toxicidade embrio-fetal: Não utilizar lenalidomida em mulheres grávidas. Mulheres com potencial de engravidar não devem usar lenalidomida, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez sejam cumpridas. Se lenalidomida for utilizada durante a gravidez, pode ocorrer malformações congênitas graves com risco à vida ou morte embrio-fetal. Mulheres em idade fértil devem ser submetidas a dois testes de gravidez negativos antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Mulheres em idade fértil devem utilizar ao menos dois métodos de contracepção ou abster-se continuamente de relações sexuais heterossexuais por 30 dias antes da terapia, durante a terapia com lenalidomida e interrupções da dose, e nos 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida. Os pacientes devem ser instruídos a nunca compartilhar este medicamento com outra pessoa e a devolver todas as cápsulas não utilizadas no local onde o Revlimid® foi retirado.

Lenalidomida está estruturalmente relacionada com a talidomida.

A talidomida é uma substância ativa teratogênica humana conhecida que causa malformações congênitas graves com risco à vida. Um estudo de desenvolvimento embriofetal em macacos indica que lenalidomida produziu malformações na prole de macacas que receberam o medicamento durante a gravidez. As malformações foram observadas em doses tão baixas quanto 0,5 mg/kg/dia; a exposição em macacas nesta dose (AUC de 378 ng•h/mL) foi 0,17 vez a exposição de uma dose clínica humana de 25 mg/dia (AUC de 2215 ng•h/mL). O efeito teratogênico de lenalidomida em humanos não pode ser descartado. Portanto:

- Se não for estabelecida uma contracepção eficaz, a paciente deve ser encaminhada para um profissional de saúde qualificado para aconselhamento em contracepção, para que possa ser iniciada uma contracepção. Podem considerar-se como exemplos de métodos de contracepção adequados, os seguintes: implante, dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU), depósito de acetato de medroxiprogesterona, laqueadura das trompas, relações sexuais apenas com um parceiro vasectomizado (a vasectomia tem que ser confirmada por duas análises negativas ao sêmen), pílulas de inibição da ovulação só com progesterona (exemplo: desogestrel). Em decorrência do risco elevado de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com MM recebendo lenalidomida em regimes combinados e a uma menor extensão de pacientes com SMD recebendo lenalidomida em monoterapia, pílulas anticoncepcionais orais combinadas não são recomendadas. Se a paciente utiliza contraceptivo oral combinado, o método deverá ser alterado para um dos métodos listados anteriormente. O risco de tromboembolismo venoso continua por 4 a 6 semanas após a interrupção do contraceptivo oral combinado. A eficácia dos contraceptivos pode ser reduzida durante o co-tratamento com dexametasona. Os implantes e os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel estão associados a um aumento do risco de infecção no momento da inserção e hemorragia vaginal irregular. Deve-se considerar a utilização de antibióticos profiláticos, particularmente em pacientes com neutropenia. Geralmente, os dispositivos intrauterinos com cobre não são recomendados devido aos potenciais riscos de infecção no momento da inserção e perda de sangue menstrual que pode comprometer as pacientes com neutropenia ou trombocitopenia.
- Mulheres em idade fértil devem fazer um teste de gravidez a cada 4 semanas durante o tratamento com lenalidomida, e 4 semanas após o fim do tratamento, exceto em caso de esterilização tubária confirmada. Para mulheres com ciclos menstruais irregulares, os testes de gravidez devem ocorrer a cada 2 semanas.
- Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado. Sob estas condições, a paciente deve ser encaminhada a um obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para posterior avaliação e aconselhamento.
- É obrigatório que as mulheres em idade fértil recebam aconselhamento para estarem cientes dos riscos de lenalidomida. A lenalidomida é contraindicada em mulheres em idade fértil, a menos que todos os termos de aconselhamento sejam atendidos.
- Para pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida, os dados clínicos demonstraram a presença de

lenalidomida no sêmen humano. Assim, os pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida devem utilizar preservativo durante as relações sexuais (mesmo que tenham sido submetidos a uma vasectomia bem sucedida) enquanto estiverem em terapia com lenalidomida e interrupções de dose, e por 30 dias após a descontinuação da terapia com lenalidomida se a sua parceira estiver em idade fértil. Pacientes do sexo masculino que fazem uso de lenalidomida não devem doar esperma. Caso a parceira engravidar durante o tratamento com **Revlimid®**, o médico deverá ser imediatamente informado. A parceira deverá ser encaminhada para um médico obstetra/ginecologista com experiência em toxicidade reprodutiva para avaliação e aconselhamento.

5.4.2 Uso na lactação

Não se sabe se lenalidomida é excretada no leite humano. Em decorrência do potencial de lenalidomida para reações adversas em lactentes, uma decisão deve ser feita sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

5.5 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. A lenalidomida pode apresentar uma influência leve ou moderada sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Fadiga, tonturas, sonolência, vertigens e visão turva foram relatadas com o uso de lenalidomida. Portanto, recomenda-se precaução ao dirigir ou operar máquinas.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

A lenalidomida não é um substrato, inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P450 *in vitro*. Assim, a coadministração de substratos, inibidores ou indutores do citocromo P450 com lenalidomida provavelmente não resulta em interações medicamentosas clinicamente relevantes.

In vitro, lenalidomida não inibe a glicuronidação da bilirrubina mediada por UGT1A1 em microsossomos hepáticos humanos originários de doadores representando os genótipos UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 e UGT1A1*28/*28.

A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de lenalidomida não apresentou efeito sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de dose única de R- e S-varfarina. A coadministração de uma dose única de 25 mg de varfarina não apresentou efeito sobre a farmacocinética de lenalidomida. No entanto, não se sabe se há interação durante a utilização clínica (tratamento concomitante com dexametasona). A dexametasona é um indutor enzimático fraco a moderado e seus efeitos sobre varfarina são desconhecidos. É aconselhável o monitoramento cuidadoso da concentração de varfarina durante o tratamento.

Quando digoxina foi coadministrada com lenalidomida (10 mg/dia), a $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\infty}$ da digoxina foram 14% mais elevados do que quando digoxina foi administrada concomitantemente com placebo. O monitoramento periódico dos níveis plasmáticos de digoxina, de acordo com a avaliação clínica e com base na prática clínica padrão em pacientes que recebem esta medicação, é recomendado durante a administração de lenalidomida.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a coadministração de doses únicas ou múltiplas de dexametasona (40 mg/dia) não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética de doses múltiplas de lenalidomida (25 mg/dia).

In vitro, lenalidomida é um substrato fraco, porém não é um inibidor da glicoproteína P (P-gp). A coadministração de doses múltiplas do inibidor da P-gp quinidina (600 mg, duas vezes ao dia) não apresentou efeito sobre a farmacocinética da dose única de lenalidomida (25 mg). A coadministração única de lenalidomida (25 mg) e o inibidor/substrato da P-gp temsirolimo (25 mg) não afeta a farmacocinética de nenhuma das substâncias.

Estudos *in vitro* demonstraram que lenalidomida não é um substrato da proteína humana de resistência do câncer de mama (BCRP), dos transportadores da proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) MRP1, MRP2 ou MRP3, dos transportadores aniônicos orgânicos (OAT) OAT1 e OAT3, do polipeptídeo de transporte aniônico orgânico 1B1 (OATP1B1 ou OATP2), dos transportadores catiônicos orgânicos (OCT) OCT1 e OCT2, da proteína de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) MATE1, e dos novos transportadores catiônicos orgânicos (OCTN) OCTN1 e OCTN2. A lenalidomida não é um inibidor da bomba de exportação de sais biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ou OCT2.

Agentes eritropoiéticos ou outros agentes que possam aumentar o risco de trombose, como a terapia de reposição hormonal, devem ser utilizados com cautela em pacientes com MM recebendo lenalidomida com dexametasona (vide itens “5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9 - REAÇÕES ADVERSAS”).

Pacientes com MM recebendo lenalidomida e dexametasona e a uma menor extensão de pacientes com SMD recebendo lenalidomida em monoterapia, bem como pacientes que fazem uso de pílulas anticoncepcionais orais combinadas ou terapia de reposição hormonal, apresentam um risco elevado de eventos tromboembólicos venosos. Os médicos devem avaliar o risco-benefício dos métodos anticoncepcionais ou de reposição hormonal com seus pacientes. Devem ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (vide itens “5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “5.4.1 - Uso na gravidez”).

6.2 Interações com testes laboratoriais

Não foram identificadas interações.

6.3 Outras formas de interação

Não foram identificadas interações.

7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Revlimid® deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Revlimid® possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Revlimid® 5 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, branca a quase branca, com a gravação “REV” de um lado e “5 mg” do outro em tinta preta.

Revlimid® 10 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, verde azulada e amarela clara, com a gravação “REV” de um lado e “10 mg” do outro em tinta preta.

Revlimid® 15 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, branca a quase branca e azul clara, com a gravação “REV” de um lado e “15 mg” do outro em tinta preta.

Revlimid® 25 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, branca a quase branca, com a gravação “REV” de um lado e “25 mg” do outro em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Administração

Revlimid® deve ser administrado por via oral praticamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas de lenalidomida devem ser ingeridas inteiras, preferencialmente com água, com ou sem alimentos.

Se menos de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida, o paciente pode administrar a dose. Se mais de 12 horas decorrerem desde uma dose esquecida no horário normal, o paciente não deve administrar a dose, mas sim administrar a próxima dose no horário normal no dia seguinte. Não administrar 2 doses no mesmo horário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8.2 Adultos

8.2.1 Mieloma múltiplo

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg/dia via oral nos Dias 1-21, em ciclos de tratamento a cada 28 dias para mieloma múltiplo. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg/dia nos Dias 1-4, 9-12 e 17-20 de cada ciclo de 28 dias durante os primeiros 4 ciclos de terapia, e depois 40 mg/dia via oral nos Dias 1-4 a cada 28 dias. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais [vide item “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (Clcr < 60 mL/min)].

Ajustes de dose recomendados durante o tratamento e reinício do tratamento

As diretrizes de modificação de dose, conforme resumido a seguir, são recomendadas para gerenciar neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada à lenalidomida.

Contagem de plaquetas Trombocitopenia

Consulte o item a seguir intitulado “Etapas de redução da dose para lenalidomida em mieloma múltiplo tratado anteriormente”.

Contagem de neutrófilos (ANC) Neutropenia

Consulte o item a seguir intitulado “Etapas de redução da dose para lenalidomida em mieloma múltiplo tratado anteriormente”.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para ≤ Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada para erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

Etapas de redução da dose para lenalidomida em mieloma múltiplo tratado anteriormente

Os ajustes de dose, conforme resumidos a seguir, são recomendados para gerenciar a neutropenia ou trombocitopenia de Grau 3 ou 4, ou outra toxicidade de Grau 3 ou 4 considerada relacionada com a lenalidomida.

Etapas para a 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
Reduzem pela primeira vez para < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 30.000/mcL	Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1
Para cada redução subsequente abaixo de < 30.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 30.000/mcL	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -2 ou -3), uma vez ao dia. Não administre doses abaixo de 5 mg, uma vez ao dia.

Neutropenia

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem pela primeira vez para < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 500/mcL, quando a neutropenia é a única toxicidade observada	Reiniciar lenalidomida com a dose inicial, uma vez ao dia.
Retornam para \geq 500/mcL, quando são observadas toxicidades hematológicas dependentes da dose que não a neutropenia	Reiniciar lenalidomida no nível de dose -1, uma vez ao dia
Para cada redução subsequente abaixo de < 500/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida
Retornam para \geq 500/mcL	Reiniciar a lenalidomida no nível posológico imediatamente abaixo (nível posológico -1, -2 ou -3), uma vez ao dia. Não administre doses abaixo de 5 mg, uma vez ao dia.

No caso de neutropenia, deve-se considerar a utilização de fatores de crescimento no gerenciamento do paciente.

8.2.2 Síndrome mielodisplásica

Dose recomendada

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 10 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias.

A administração é continuada ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais.

Vide item “8.5 - Uso em pacientes com função renal comprometida” para os ajustes da dose inicial de lenalidomida, recomendados para pacientes com comprometimento renal (Clcr < 60 mL/min).

Ajustes de dose recomendados durante o tratamento e reinício do tratamento

Contagem de plaquetas

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam trombocitopenia devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se o valor basal $\geq 100.000/\text{mcL}$

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para < 50.000/mcL	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se o valor basal < 100.000/mcL

Quando as plaquetas	Ação recomendada
Reduzem para 50% do valor basal	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Se o valor basal é $\geq 60.000/\text{mcL}$ e retorna para $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.
Se o valor basal é < 60.000/mcL e retorna para $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se trombocitopenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando as plaquetas	Ação recomendada
< 30.000/mcL ou < 50.000/mcL com transfusão de plaquetas	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem insuficiência hemostática)	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Pacientes que apresentam trombocitopenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se trombocitopenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando as plaquetas	Ação recomendada
< 30.000/mcL ou < 50.000/mcL com transfusão de plaquetas	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sem distúrbios hemostáticos)	Reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Contagem de neutrófilos (ANC)

Os pacientes que recebem inicialmente 10 mg e que apresentam neutropenia devem ter sua dose ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver DENTRO de 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Se ANC basal $\geq 1.000/\text{mcL}$

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem para $< 750/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 1.000/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se ANC basal $< 1.000/\text{mcL}$

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
Reduzem para $< 500/\text{mcL}$	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Se neutropenia se desenvolver APÓS 4 semanas do início do tratamento com 10 mg

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 dias ou $< 500/\text{mcL}$ associado com febre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg uma vez ao dia continuamente em ciclos repetidos de 28 dias.

Pacientes que apresentam neutropenia com 5 mg diários devem ter sua administração ajustada como se segue:

Se neutropenia se desenvolver durante o tratamento com 5 mg diários

Quando os neutrófilos	Ação recomendada
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 dias ou $< 500/\text{mcL}$ associado com febre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interromper o tratamento com lenalidomida.
Retornam para $\geq 500/\text{mcL}$	Reiniciar lenalidomida em 5 mg a cada dois dias.

Outras toxicidades de Grau 3/4

Para outras toxicidades de Grau 3/4 consideradas relacionadas à lenalidomida, interromper o tratamento e reiniciar no próximo nível de dose menor quando a toxicidade se resolver para \leq Grau 2, a critério do médico.

Descontinuação de lenalidomida

A interrupção ou descontinuação de lenalidomida deve ser considerada nos casos de erupção cutânea de Grau 2-3. A lenalidomida deve ser descontinuada nos casos de angioedema, erupção cutânea de Grau 4, erupção cutânea esfoliativa ou bolhosa, ou no caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS e não deve ser reiniciada após a resolução destas reações.

8.3 Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis que suportam a utilização em pacientes com idade inferior a 18. Por questões de segurança, Revlimid® não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

8.4 Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para lenalidomida.

Uma vez que os pacientes idosos são mais propensos a apresentar função renal reduzida e lenalidomida é eliminada pelos rins, recomenda-se cuidado na escolha da dose (vide item “8.5 – Uso em pacientes com função renal comprometida”).

8.5 Uso em pacientes com função renal comprometida

A lenalidomida é eliminada principalmente na forma inalterada pelos rins, portanto, recomenda-se cuidado na escolha da dose e o monitoramento da função renal é aconselhável.

Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com $\text{Clcr} \geq 60$ mL/min. Os ajustes de dose de lenalidomida a seguir são recomendados no início da terapia para pacientes com $\text{Clcr} < 60$ mL/min.

Função renal (Clcr)	Dose inicial (mieloma múltiplo)	Dose inicial (síndrome mielodisplásica)
Função renal normal / comprometimento renal leve (≥ 60 mL/min)	25 mg A cada 24 horas	10 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal moderado ($30 \leq \text{Clcr} < 60$ mL/min)	10 mg ^a A cada 24 horas	5 mg A cada 24 horas
Comprometimento renal grave ($\text{Clcr} < 30$ mL/min, sem necessidade de diálise)	15 mg A cada 48 horas	5 mg A cada 48 horas
Nefropatia em estágio terminal ($\text{Clcr} < 30$ mL/min, com necessidade de diálise)	5 mg Uma vez ao dia. Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise	5 mg 3 vezes por semana após cada diálise Nos dias de diálise, a dose deve ser administrada após a diálise

Clcr = depuração da creatinina

^aA dose pode ser escalonada para 15 mg a cada 24 horas após 2 ciclos se o paciente não estiver respondendo ao tratamento e estiver tolerando ao medicamento.

Após o início da terapia com lenalidomida, a modificação subsequente da dose de lenalidomida deve ser baseada na tolerância individual do paciente ao tratamento, conforme descrito.

8.6 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Não foram conduzidos estudos em pacientes com comprometimento hepático. Lenalidomida não é conhecida por ser metabolizada pelo fígado; a eliminação de lenalidomida não alterada ocorre predominantemente pela via renal (vide itens “3.2.3 - Metabolismo” e “3.2.4 – Excreção”).

9 REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Dados de estudos clínicos

9.1.1 Mieloma múltiplo

Reações adversas ao medicamento (RAMs) com lenalidomida em estudos clínicos agrupados de mieloma múltiplo tratado anteriormente (MM-009 e MM-010)

Eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 2% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todas RAMs Len/Dex (N = 353) N (%)	Todas RAMs Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dor torácica	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia [@]	136 (38,5)	96 (27,4)
Constipação [@]	143 (40,5)	74 (21,1)
Náusea [@]	92 (26,1)	75 (21,4)
Vômito [@]	43 (12,2)	33 (9,4)
Dor abdominal [@]	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Câimbra muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dor nas costas	91 (25,8)	65 (18,6)
Dor óssea	48 (13,6)	39 (11,1)
Dor no membro	42 (11,9)	32 (9,1)
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura	82 (23,2)	59 (16,9)
Tremor	75 (21,2)	26 (7,4)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todas RAMs Len/Dex (N = 353) N (%)	Todas RAMs Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatia ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringite	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringite	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquite	40 (11,3)	30 (8,6)
Infeções^b e infestações		
Infeção do trato respiratório superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Pneumonia [@]	48 (13,6)	29 (8,3)
Infeção do trato urinário	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusite	26 (7,4)	16 (4,6)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Erupção cutânea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Hiperidrose	35 (9,9)	25 (7,1)
Pele seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurido	27 (7,6)	18 (5,1)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia [@]	111 (31,4)	83 (23,7)
Neutropenia [%]	149 (42,2)	22 (6,3)
Trombocitopenia [@]	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	Todas RAMs Len/Dex (N = 353) N (%)	Todas RAMs Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite reduzido	24 (6,8)	14 (4,0)
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalcemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Desidratação	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Distúrbios oculares		
Visão turva	61 (17,3)	40 (11,4)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda [%]	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensão	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensão	25 (7,1)	15 (4,3)
Investigações		
Perda de peso	69 (19,5)	52 (14,9)

N - Número de indivíduos

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^a - Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ (*Standardized MedDRA Query*) da neuropatia de natureza sensorial periférica serão considerados listados

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

^c - Todos os termos preferidos de erupção cutânea serão considerados listados

Eventos adversos de Grau 3 e 4 decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs de Grau 3/4 Len/Dex (N = 353) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia [@]	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipação [@]	7 (2,0)	1 (0,3)
Náusea [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Fraqueza muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura	7 (2,0)	3 (0,9)
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Embolia pulmonar [@]	14 (4,0)	3 (0,9)
Distúrbio respiratório [@]	4 (1,1)	0 (0,0)
Infeções^b e infestações		
Pneumonia [@]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infecção do trato urinário	5 (1,4)	1 (0,3)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Anemia [@]	35 (9,9)	20 (5,7)
Neutropenia [%]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [@]	43 (12,2)	22 (6,3)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs de Grau 3/4 Len/Dex (N = 353) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril [%]	8 (2,3)	0 (0,0)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Distúrbios oculares		
Catarata	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda [%]	29 (8,2)	12 (3,4)
Distúrbios psiquiátricos		
Depressão	10 (2,8)	6 (1,7)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial [@]	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiência cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	1 (0,3)

[@] - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

[%] - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados

Eventos adversos sérios decorrentes do tratamento com $\geq 1\%$ dos indivíduos em Len/Dex e pelo menos 1% de diferença na proporção entre os dois grupos - (população de segurança)

Classe de Sistemas e Órgãos/ Termo Preferido	RAMs Sérias Len/Dex (N = 353) N (%)	RAMs Sérias Placebo/Dex (N = 350) N (%)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor óssea	4 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso		
Acidente vascular cerebral [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Embolia pulmonar [@]	13 (3,7)	3 (0,9)
Infecções^b e infestações		
Pneumonia [@]	33 (9,3)	21 (6,0)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Neutropenia febril [%]	6 (1,7)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares		
Trombose venosa profunda [%]	26 (7,4)	11 (3,1)
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial [@]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiência cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	0 (0,0)

[@] - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

[%] - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, está incluído nos casos de óbito)

^b - Todos os termos preferidos sob a Classe de Sistemas e Órgãos, exceto pelas infecções raras de interesse da Saúde Pública, serão considerados listados



Estudo	MDS-003			MDS-004					
	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Sérias Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Sérias& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias& Placebo (N = 67) N (%)
Infecção do trato respiratório superior	49 (33,1)	-	-	15 (10,9)	4 (6,0)	-	-	-	-
Herpes simplex	0 (0,0)	-	-	7 (5,1)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Embolia pulmonar [@]	-	5 (3,4)	5 (3,4)	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (2,9)	0 (0,0)
Nasofaringite	27 (18,2)	-	-	16 (11,6)	5 (7,5)	-	-	-	-
Tosse	38 (25,7)	-	-	16 (11,6)	4 (6,0)	-	-	-	-
Bronquite	20 (13,5)	1 (0,7)	-	16 (11,6)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Epistaxe	22 (14,9)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Faringite	0 (0,0)	-	-	13 (9,4)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios gerais e condições do local de administração									
Fadiga	62 (41,9)	-	-	25 (18,1)	5 (7,5)	-	-	-	-
Edema periférico	48 (32,4)	-	-	21 (15,2)	5 (7,5)	-	-	-	-
Pirexia	39 (26,4)	5 (3,4)	-	19 (13,8)	4 (6,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios do sistema nervoso									
Dor de cabeça	33 (22,3)	-	-	20 (14,5)	6 (9,0)	-	-	-	-
Tontura	37 (25,0)	-	-	14 (10,1)	3 (4,5)	-	-	-	-
Parestesia	11 (7,4)	-	-	10 (7,2)	3 (4,5)	-	-	-	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático									
Anemia	-	-	8 (5,4)	-	-	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)
Neutropenia febril [@]	-	11 (7,4)	8 (5,4)	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Neutropenia [%]	98 (66,2)	96 (64,9)	10 (6,8)	106 (76,8)	12 (17,9)	103 (74,6)	10 (14,9)	8 (5,8)	0 (0,0)
Leucopenia	20 (13,5)	15 (10,1)	-	17 (12,3)	3 (4,5)	15 (10,9)	0 (0,0)	-	-



Estudo	MDS-003			MDS-004					
	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Sérias Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Sérias& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias& Placebo (N = 67) N (%)
Trombocitopenia ^o	96 (64,9)	81 (54,7)	6 (4,1)	64 (46,4)	2 (3,0)	51 (37,0)	1 (1,5)	8 (5,8)	0 (0,0)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo									
Dor nas costas	40 (27,0)	9 (6,1)	1 (0,7)	13 (9,4)	4 (6,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Espasmos musculares	36 (24,3)	-	-	23 (16,7)	6 (9,0)	-	-	-	-
Artralgia	38 (25,7)	-	-	10 (7,2)	1 (1,5)	-	-	-	-
Mialgia	19 (12,8)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Dor nas extremidades	29 (19,6)	-	-	9 (6,5)	1 (1,5)	-	-	-	-
Dor musculoesquelética	21 (14,2)	-	-	12 (8,7)	3 (4,5)	-	-	-	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais									
Hiperglicemia ^o	-	1 (0,7)	0 (0,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Apetite reduzido	27 (18,2)	3 (2,0)	-	12 (8,7)	2 (3,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Excesso de ferro	4 (2,7)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo									
Prurido	66 (44,6)	4 (2,7)	-	35 (25,4)	3 (4,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	-	-
Pele seca	21 (14,2)	-	-	14 (10,1)	1 (1,5)	-	-	-	-
Erupção cutânea	60 (40,5)	10 (6,8)	-	25 (18,1)	1 (1,5)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Distúrbios vasculares									
Trombose venosa profunda ^o	-	7 (4,7)	5 (3,4)	-	-	5 (3,6)	1 (1,5)	5 (3,6)	1 (1,5)
Hematoma	5 (3,4)	-	-	7 (5,1)	2 (3,0)	-	-	-	-
Hipertensão	13 (8,8)	-	-	9 (6,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Investigações									



Estudo	MDS-003			MDS-004					
	Todas RAMs Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs de Grau 3/4 Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	RAMs Sérias Lenalidomida 10 mg (N = 148) N (%)	Todas RAMs* (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	Todas RAMs* Placebo (N = 67) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# (10 e 5 mg QD) (N = 138) N (%)	Todas RAMs de Grau 3/4# Placebo (N = 67) N (%)	RAMs Sérias& (10 e 5 mg QD) (N=138) N (%)	RAMs Sérias& Placebo (N = 67) N (%)
Classe de Sistemas e Órgãos/Termo Preferido									
Alanina aminotransferase aumentada	13 (8,8)	5 (3,4)	-	11 (8,0)	2 (3,0)	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-
Peso reduzido	12 (8,1)	-	-	8 (5,8)	1 (1,5)	-	-	-	-
Distúrbios cardíacos									
Infarto agudo do miocárdio@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Fibrilação atrial@	-	4 (2,7)	3 (2,0)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)		
Insuficiência cardíaca@	-	2 (1,4)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
Distúrbios renais e urinários									
Insuficiência renal@	-	3 (2,0)	2 (1,4)	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Distúrbios psiquiátricos									
Insônia	19 (12,9)	-	-		5 (7,5)	-	-	-	-
Alteração de humor	-	-	0 (0,0)	-	-	-	-	2 (1,4)	0 (0,0)
Ferimento, envenenamento e complicações processuais									
Queda	-	3 (2,0)	-	-	-	3 (2,2)	0 (0,0)	-	-

N - Número de indivíduos

* - MDS-004 RAMs - Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento com $\geq 5\%$ dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 2% de diferença na proporção entre o regime de dose inicial de 10 mg e 5 mg QD *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

- MDS-004 RAMs de Grau 3/4 - Todos os eventos adversos de Grau 3/4 decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

& - MDS-004 RAMs sérias - Todos os eventos adversos sérios decorrentes do tratamento em 1% dos indivíduos em lenalidomida e no mínimo 1% de diferença na proporção entre o regime de 10 mg e 5 mg *versus* placebo (fase duplo-cega - população de segurança)

@ - RAMs onde pelo menos um resultou em resultado fatal

% - RAMs onde pelo menos um foi considerado um risco à vida (se o resultado do evento foi óbito, este foi incluído com os casos de óbito)

9.2 Dados pós-comercialização

As reações adversas ao medicamento citadas a seguir foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização mundial de lenalidomida. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios endócrinos: hipertireoidismo, hipotireoidismo

Distúrbios hepatobiliares: testes laboratoriais hepáticos anormais transitórios

Distúrbios do sistema imunológico: condições alérgicas¹ (angioedema, urticária), doença aguda por enxerto contra hospedeiro (após transplante hematopoiético alogênico), rejeição de transplante de órgãos sólidos

Infecções e infestações: reativação viral (como hepatite B ou *herpes zoster*) e leucoencefalopatia multifocal progressiva

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): síndrome de lise tumoral (SLT), reação flare tumoral

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: pneumonia

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:¹ síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

¹ Todos os termos preferidos sob o MedDRA SMQ das reações adversas cutâneas graves e erupções cutâneas, e todos os termos preferidos sob o grupo angioedema e urticária serão considerados listados.

9.2.1 Distúrbios hepáticos

Casos de anormalidades laboratoriais hepáticas transitórias (predominantemente transaminases) foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida. O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido e reiniciado assim que os níveis retornarem aos valores basais. A reintrodução bem sucedida sem recorrência da elevação laboratorial hepática foi relatada em alguns pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10 SUPERDOSE

Não há experiência específica no tratamento da superdose com lenalidomida em pacientes com síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo. Em estudos de determinação da dose em indivíduos saudáveis, alguns foram expostos até 200 mg (administrados como 100 mg duas vezes ao dia) e em estudos de dose única, alguns foram expostos até 400 mg. Prurido, urticária, erupção cutânea e transaminases hepáticas elevadas foram os principais eventos adversos relatados. Não foram observadas alterações clinicamente significativas no eletrocardiograma, pressão arterial ou frequência cardíaca.

Apesar dos eventos hematológicos não estarem associados com uma superdose, tais eventos podem ser esperados, uma vez que em estudos clínicos, a toxicidade limitante de dose foi essencialmente hematológica (neutropenia e trombocitopenia). No caso de superdose, uma assistência de suporte é aconselhada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.9614.0002

Farm. Resp.: Erika Mayumi Matsumoto – CRF-SP nº 27.346

Fabricado por: Celgene International Sàrl, Boudry, Suíça.



Importado por: **Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Trindade, 125 – Blocos 5 e 6, Vargem Grande Paulista/SP
CNPJ: 17.625.281/0002-51

SAC 0800 2354363

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/07/2018.

CCDS 19_Prof





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/07/2018	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2018	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2018	Bula Profissional de Saúde: 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS Bula Paciente: 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	5 mg 10 mg 15 mg 25 mg
27/06/2018	0513854/18-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2015	1078491/15-3	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/12/2017	Não se aplica	Não se aplica	5 mg 10 mg 15 mg 25 mg