

---

# **Guia do profissional de saúde para o uso de Lemtrada®** (alantuzumabe) em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR)

## **Informações importantes de segurança para profissionais de saúde que prescrevem Lemtrada®**

Em caso de suspeitas de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed (disponível no Portal da Anvisa), ou pelo SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) da Sanofi através do telefone 0800 703 0014 ou endereço de e-mail [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com). Para informações adicionais sobre o medicamento, por favor, consulte a bula no Bulário Eletrônico da ANVISA (disponível em: [consultas.anvisa.gov.br](http://consultas.anvisa.gov.br)) ou entre em contato com o SAC Sanofi.

**Informações de minimização de riscos para profissionais de saúde.**

**sanofi**



---

# Sumário

## **05–08**

Visão geral de Lemtrada®

## **11–13**

Introdução ao Lemtrada®

## **15–23**

Quais são os principais riscos associados ao uso de Lemtrada®?

## **25–29**

Resumo do monitoramento recomendado de pacientes

## **31–39**

Perguntas mais frequentes (FAQs)

## **41**

Referências bibliográficas



---

## Visão geral de Lemtrada<sup>®1</sup>

Lemtrada® (alantuzumabe) é indicado como tratamento único modificador da doença em adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa, para os seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD); ou
- Pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente.

Este guia foi desenvolvido como parte do Programa Educacional de Lemtrada® para apoiar o início e o monitoramento do tratamento com Lemtrada®. O guia fornece informações adicionais sobre os riscos graves associados ao uso de Lemtrada®, ajudando a melhorar o manejo dos(as) pacientes que estão recebendo o tratamento, por meio do fornecimento de um resumo de seu uso e monitoramento. Por favor, veja abaixo o que mais você pode esperar deste guia:

1. Descrição dos riscos mais importantes associados ao uso de Lemtrada® que podem ocorrer próximos à infusão ou tardiamente após o repovoamento linfocitário.

## **Infecções graves**

### **Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)**

#### **Eventos adversos temporalmente associados e que ocorrem durante ou logo após a infusão**

- Isquemia e infarto do miocárdio, hemorragia pulmonar alveolar, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervicocefálica e trombocitopenia.

#### **Condições autoimunes tardias (por ordem de frequência, da maior para a menor)**

- Distúrbios da tireoide
- Púrpura trombocitopênica imune (PTI)
- Nefropatias, incluindo doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM)
- Hepatite autoimune
- Linfocitose hemofagocítica (LHH)
- Hemofilia adquirida A
- Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
- Doença de Still do adulto (DSA)
- Encefalite autoimune (EAI)

2. Recomendações sobre como mitigar esses potenciais riscos por meio da seleção, aconselhamento, monitoramento e manejo apropriado de pacientes.

3. Uma seção de perguntas frequentes (FAQ).

A **Lista de Verificação do Profissional de Saúde** também deve ser utilizada na prescrição inicial de Lemtrada® e nas consultas de acompanhamento do(a) paciente.

Além disso, um **Guia do Paciente** e um **Cartão de Alerta do Paciente** foram desenvolvidos e devem ser entregues aos(às) pacientes no momento do início do tratamento com Lemtrada®.

- **Guia do paciente:** deve ser cuidadosamente revisto com o(a) paciente na prescrição inicial e regularmente nas consultas de acompanhamento. Este material visa educar os(as) pacientes sobre os sinais e sintomas dos potenciais riscos, conscientizá-los(las) sobre a necessidade de aderirem aos exames, deixá-los(las) atentos(as) aos sintomas e sobre a necessidade de buscar atendimento médico imediatamente, caso eles ocorram;
- **Cartão de Alerta do Paciente:** deve ser usado como uma ferramenta para informar quaisquer profissionais de saúde que tratem os(as) pacientes que estão recebendo Lemtrada®. Os(As) pacientes (ou cuidadores, quando apropriado) devem levar o cartão o tempo todo e mostrá-lo a qualquer profissional de saúde que eventualmente os(as) tratem.

**Este guia não cobre todos os riscos associados ao uso de Lemtrada® e não substitui a bula do medicamento, que pode ser consultada no Bulário Eletrônico da ANVISA (disponível em: [consultas.anvisa.gov.br](https://consultas.anvisa.gov.br)), ou solicitada ao SAC Sanofi pelo 0800 703 0014 ou e-mail [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).**

---

# Introdução ao Lemtrada<sup>®1</sup>



O tratamento com Lemtrada® deve ser iniciado em ambiente hospitalar (ou estabelecimentos de saúde) e supervisionado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com esclerose múltipla (EM).

Devem estar disponíveis especialistas e equipamentos necessários para o diagnóstico oportuno e tratamento de reações adversas, especialmente isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, dissecação arterial cervicocefálica, acidente vascular cerebral hemorrágico, distúrbios autoimunes e infecções, bem como também deverá haver recursos para o manejo da síndrome de liberação de citocinas, hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.

Para minimizar os possíveis riscos e eventos adversos de Lemtrada®, prescritores e pacientes devem se comprometer a, pelo menos, 48 meses de acompanhamento após a última infusão de Lemtrada®. É importante que os(as) pacientes entendam que devem continuar com o monitoramento, mesmo que se sintam bem e que a EM esteja bem controlada.

A criação de uma parceria entre o(a) médico(a), o(a) paciente e a equipe de atendimento de EM, associada a uma revisão cuidadosa sobre como utilizar os materiais de educação do(a) paciente, ajudará o(a) paciente a cumprir os exames periódicos e a identificar e relatar sintomas em tempo hábil para receber atendimento imediato e apropriado, se necessário. **Os requisitos detalhados de monitoramento estão descritos na seção “Resumo do monitoramento recomendado de pacientes”.**

Para melhorar a sua compreensão sobre o tratamento e a duração do acompanhamento necessário, consulte a Figura 1.

**Figura 1 – Visão geral da posologia de Lemtrada®**



**\*Nota:** Um estudo que acompanhou pacientes por seis anos após a primeira infusão (ciclo 1) mostrou que a maioria dos pacientes não necessita de tratamento adicional após os dois ciclos de tratamento iniciais.



---

## Quais são os principais riscos associados ao uso de Lemtrada®?<sup>1</sup>



## 1. Infecções graves (afetam $\geq 1$ em 10 pacientes)

O uso de Lemtrada® está associado a um risco de infecções graves que podem ocorrer nas semanas seguintes ao tratamento, mas que também podem surgir anos mais tarde. Para minimizar o risco de infecção grave, é importante:

- Retardar o início do tratamento quando uma infecção ativa está presente até que ela seja completamente resolvida;
- Realizar teste para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), avaliar o risco de tuberculose ativa ou inativa ("latente") de acordo com as diretrizes locais, triagem do vírus da hepatite B (HBV) e do vírus da hepatite C (HCV);
- Realizar a triagem para papilomavírus humano (HPV) anualmente em pacientes do sexo feminino. Considere a vacinação antes do tratamento;
- Considerar completar os requisitos de imunização local pelo menos seis semanas antes de iniciar o tratamento. A capacidade de gerar uma resposta imune a qualquer vacina após o uso de Lemtrada® não foi estudada;
- Antes do início da terapia, realizar a avaliação para infecção por citomegalovírus (CMV) de acordo com as diretrizes locais;
- Recomenda-se dieta de prevenção da listeriose duas semanas antes, durante e pelo menos por um mês após a infusão. Para reduzir o risco de infecção, os(as) pacientes que recebem Lemtrada® devem evitar a ingestão de carnes cruas ou malcozidas, queijos moles e produtos lácteos não pasteurizados<sup>2</sup> duas semanas antes, durante e, pelo menos, por um mês após a infusão;
- Iniciar a profilaxia anti-herpes no primeiro dia de tratamento e continuar por, pelo menos, um mês após cada ciclo de tratamento;
- Evitar terapia concomitante com outros agentes imunomoduladores.

## 2. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Casos raros de LMP (incluindo fatais) foram relatados em pacientes com EM após tratamento com Lemtrada® (alentuzumabe). Os(As) pacientes tratados(as) com Lemtrada® devem ser monitorados(as) em relação a quaisquer sinais que possam sugerir a LMP. Os fatores de risco de especial importância incluem tratamentos imunossupressores anteriores, em particular outros tratamentos de EM com risco conhecido de causar LMP.

Antes do início do tratamento e readministração do tratamento com Lemtrada®, imagem por ressonância magnética (IRM) deve ser feita e avaliada para sinais que sejam consistentes com a LMP. Outras avaliações, incluindo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) para DNA do vírus John Cunningham (JC) e avaliações neurológicas repetidas, devem ser realizadas conforme apropriado.

O(A) médico(a) deve estar particularmente alerta para sintomas sugestivos de LMP que podem não ser notados pelo(a) paciente (por exemplo, sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos).

## 3. Eventos adversos graves temporalmente associados à infusão de Lemtrada®

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos raros, graves e por vezes fatais, temporalmente associados ao medicamento. Na maioria dos casos, o tempo para o início foi de um a três dias após a infusão de Lemtrada®. Reações ocorreram após qualquer uma das doses e após o segundo ciclo. Esses eventos adversos incluíram:

- Isquemia miocárdica e/ou infarto do miocárdio (frequência desconhecida);
- Hemorragia pulmonar alveolar (frequência desconhecida);
- Acidente vascular cerebral hemorrágico (frequência desconhecida);
- Dissecção arterial cervicocefálica (frequência desconhecida);
- Trombocitopenia (afeta  $<1$  em 10 pacientes).

Pacientes que desenvolvem sinais vitais anormais, incluindo frequência cardíaca e pressão arterial, ou que relatam um início súbito dos sintomas característicos dos eventos adversos descritos acima, devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente. Ver: "Resumo do monitoramento recomendado de pacientes" para informações importantes sobre as instruções da infusão.

#### 4. Eventos adversos autoimunes tardios

O uso de Lemtrada® está associado ao risco de condições autoimunes que podem ocorrer de meses a anos após a infusão, incluindo:

- Distúrbios da tireoide (afetam  $\geq 1$  em 10 pacientes);
- Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) (afeta  $<1$  em 100 pacientes);
- Nefropatias, incluindo doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM) (afetam  $<1$  em 100 pacientes);
- Hepatite autoimune (frequência desconhecida);
- Linfocitose hemofagocítica (LHH) (afeta  $<1$  em 1.000 pacientes);
- Hemofilia adquirida A (afeta  $<1$  em 100 pacientes);
- Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (afeta  $<1$  em 1.000 pacientes);
- Doença de Still do adulto (DSA) (frequência desconhecida);
- Encefalite autoimune (EAI) (afeta  $<1$  em 100 pacientes).

Esses eventos podem ser graves, levando à morbidade e/ou mortalidade, com pico de incidência em 18-36 meses pós-tratamento e, em alguns casos, podem ocorrer após o período de monitoramento de 48 meses. O monitoramento e a detecção precoces podem melhorar os resultados dos(as) pacientes que apresentam esses eventos.

É importante monitorar cuidadosamente os valores laboratoriais e estar atento(a) aos sinais e sintomas. Por favor, reveja cuidadosamente as seções seguintes para obter uma melhor compreensão desses riscos. Veja a seção "Resumo do monitoramento recomendado de pacientes", para informações importantes sobre a redução do risco de utilização de Lemtrada®.

#### Distúrbios da tireoide

(afetam  $\geq 1$  em 10 pacientes)

Durante os estudos clínicos, foram relatados distúrbios autoimunes da tireoide, incluindo hipertireoidismo e hipotireoidismo. Distúrbios da tireoide foram muito comuns em estudos clínicos, e a maioria apresentou gravidade leve a moderada. Alguns casos foram transitórios e não necessitaram de tratamento. A maioria dos eventos relacionados à tireoide foi controlada com terapia médica convencional, no entanto alguns(algumas) pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica.

É importante informar ao(à) paciente que, dependendo do tipo de problema na tireoide, ele(a) pode precisar de tratamento ao longo de toda a vida.

- Testes da função tireoidiana, tais como os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH), devem ser obtidos antes do início do tratamento e, então, a cada três meses, continuando por, pelo menos, 48 meses após a última infusão.
- Além disso, é necessário ficar atento(a) aos sinais e sintomas de distúrbios da tireoide.
- Distúrbio da tireoide apresenta riscos especiais em mulheres que engravidam. Um distúrbio da tireoide não tratado pode causar danos ao feto e ao recém-nascido. Sem tratamento do hipotireoidismo durante a gestação, há um risco aumentado de aborto espontâneo e efeitos no feto, tais como deficiência intelectual e nanismo. Atenção especial deve ser tomada em mulheres grávidas com doença de Basedow (também conhecida como doença de Graves), pois os anticorpos maternos para o receptor de TSH podem ser transferidos ao feto em desenvolvimento e podem causar doença neonatal transitória de Basedow.

## Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) (afeta <1 em 10 pacientes)

A PTI é um distúrbio autoimune geralmente associado a anticorpos antiplaquetários. Por favor, consulte a Figura 2 para exemplos da PTI. Os sintomas da PTI podem incluir (mas não estão limitados a) facilidade em formar hematomas, facilidade em sangrar e sangramento menstrual mais intenso que o normal ou irregular.

Esses sinais clínicos de PTI podem ou não ser aparentes antes do desenvolvimento de sangramento grave. Também não é raro observar os sinais e sintomas da PTI logo após uma contagem normal de trombócitos.

A PTI pode ser uma condição grave que leva à morbidade e à mortalidade, e pode ocorrer vários anos após a infusão. Em estudos clínicos, os(as) pacientes com PTI foram diagnosticados(as) e tratados(as) antecipadamente, e a maioria dos casos respondeu à terapia médica de primeira linha. É importante monitorar todos(as) os(as) pacientes para PTI da seguinte forma:

- Hemogramas completos devem ser obtidos antes do início do tratamento e em intervalos mensais posteriores por, pelo menos, 48 meses após a última infusão;
- Verificar se o(a) paciente tem sintomas clínicos de PTI;
- Aconselhar o(a) paciente sobre a importância de cumprir o monitoramento sanguíneo mensal e a necessidade de continuar o monitoramento durante, pelo menos, 48 meses após a sua última infusão;
- Educar o(a) paciente sobre como reconhecer os sintomas relacionados à PTI e enfatizar a necessidade de permanecer vigilante;
- Se houver suspeita de PTI, intervenção médica apropriada deve ser prontamente iniciada, incluindo o encaminhamento imediato a um(a) hematologista. Hemorragia grave ou generalizada é uma ameaça à vida e exige cuidados imediatos.

O risco potencial associado ao retratamento com Lemtrada® após a ocorrência de PTI é desconhecido.

## Figura 2 - Exemplos da PTI

Exemplo de braços contendo hematomas excessivos ou formados com facilidade.

**Localização:** Podem ocorrer em qualquer parte do corpo do(a) paciente, não apenas nos braços.



Exemplo de uma perna com petéquias e púrpura.

As petéquias são manchas pequenas, dispersas, “picadas de alfinete” sob a pele que são vermelhas, cor-de-rosa ou roxas.

**Localização:** Podem ocorrer em qualquer parte do corpo do(a) paciente.

**Nota:** Essas imagens são apenas um guia para mostrar exemplos de hematomas ou petéquias. O(A) paciente pode apresentar tipos menos graves de hematomas ou petéquias que os apresentados nas fotos e ainda ter PTI.

## Nefropatias, incluindo doença anti-GBM (afetam <1 em 100 pacientes)

Nefropatias, incluindo doença anti-GBM, raramente foram relatadas após o tratamento com Lemtrada® em pacientes com EM em estudos clínicos, mas geralmente ocorreram dentro de 39 meses após a última administração.

A manifestação clínica das nefropatias pode incluir elevação da creatinina sérica, hematúria e/ou proteinúria. Embora não observada em estudos clínicos, a hemorragia alveolar que se manifesta como hemoptise pode ocorrer como um componente da doença anti-GBM (síndrome de Goodpasture). Uma vez que os(as) pacientes podem ser assintomáticos(as), é importante que sejam realizados testes laboratoriais periódicos até pelo menos 48 meses após a última infusão de Lemtrada®:

- Os níveis de creatinina sérica devem ser obtidos antes do início do tratamento e em intervalos mensais após o início do tratamento;
- Exame de urina com contagem das células deve ser obtido antes do início do tratamento e em intervalos mensais após o mesmo. Nas mulheres em período menstrual, avalie o momento do exame de urina para evitar falso-positivos. Após o período de 48 meses, os testes devem ser realizados com base em achados clínicos sugestivos de nefropatias;
- A observação de alterações clinicamente significativas em relação à linha de base da creatinina sérica, hematúria inexplicada e/ou proteinúria deve levar a uma avaliação adicional imediata das nefropatias, incluindo o encaminhamento a um(a) nefrologista. A detecção e o tratamento precoce das nefropatias podem diminuir o risco de desfechos insatisfatórios.

A doença anti-GBM é uma ameaça à vida se não for tratada e, portanto, exige cuidados imediatos. Sem tratamento imediato, os(as) pacientes podem desenvolver rapidamente insuficiência renal que requer diálise e/ou transplante e pode levar ao óbito.

### **Hepatite autoimune** (frequência desconhecida)

Hepatite autoimune causadora de lesão hepática clinicamente significativa, incluindo casos fatais, tem sido raramente relatada em pacientes tratados(as) com Lemtrada® no período pós-comercialização. Os(As) pacientes devem ser informados(as) sobre os sintomas relacionados à lesão hepática. Se um(a) paciente desenvolver sinais ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção hepática, por exemplo, fígado aumentado, angiomas de aranha, ascite, náusea inexplicável, vômito, dor abdominal e/ou inchaço, dores nas articulações, fadiga, anorexia, icterícia e/ou urina escura, a hepatite autoimune deve ser considerada como um diagnóstico diferencial.

### **Linfocitose hemofagocítica (LHH)** (afeta <1 em 1.000 pacientes)

Essa síndrome inflamatória sistêmica grave tem sido raramente reportada em pacientes tratados(as) com Lemtrada® no período pós-comercialização e está associada a altas taxas de mortalidade, se não for reconhecida precocemente e tratada. Os sinais e sintomas característicos da LHH incluem febre alta e constante, erupção cutânea, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e linfadenopatia. Os(As) pacientes devem ser informados(as) sobre esses potenciais sintomas de LHH. Considere encaminhar os(as) pacientes a um(a) especialista para avaliação em caso de suspeita de desenvolvimento da LHH.

### **Hemofilia adquirida A** (afeta <1 em 100 pacientes)

Casos de hemofilia adquirida A têm sido relatados tanto em estudos clínicos como no período pós-comercialização.

Os(As) pacientes devem procurar atendimento médico imediatamente em caso de sinais ou sintomas de hemorragia inexplicável e excessiva por cortes ou lesões, ou após cirurgia ou tratamento dentário, muitos hematomas grandes ou profundos, sangramento anormal após vacinação, dor ou inchaço nas articulações, hematúria ou fezes com sangue.

### **Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)** (afeta <1 em 1.000 pacientes)

Durante o uso pós-comercialização, a PTT, que pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados(as) com Lemtrada®.

A PTT é uma condição grave que requer avaliação e tratamento urgentes. A PTT pode ser caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, sequelas neurológicas, febre e insuficiência renal. Ela está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, se não for reconhecida e tratada precocemente.

### **Doença de Still do adulto (DSA)** (frequência desconhecida)

Durante o uso pós-comercialização, DSA foi relatada em pacientes tratados(as) com Lemtrada®. A DSA é uma doença inflamatória rara que requer avaliação e tratamento urgentes.

Pacientes com DSA podem ter uma combinação dos seguintes sinais e sintomas: febre, artrite, erupção cutânea e leucocitose na ausência de infecções, malignidades e outras condições reumáticas. Considere a interrupção ou descontinuação do tratamento com Lemtrada® se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

### **Encefalite autoimune (EAI)** (afeta <1 em 100 pacientes)

Foram relatados casos de encefalite autoimune em pacientes tratados(as) com Lemtrada®.

A encefalite autoimune é caracterizada por início subagudo (com rápida progressão ao longo dos meses) de comprometimento da memória, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos, geralmente em combinação com novos achados neurológicos focais e convulsões. Pacientes com suspeita de encefalite autoimune devem realizar exames de imagem por ressonância magnética (IRM), eletroencefalograma (EEG), punção lombar e sorologia para biomarcadores apropriados (por exemplo, autoanticorpos neurais) para confirmar o diagnóstico e excluir etiologias alternativas.



---

## **Resumo do monitoramento recomendado de pacientes<sup>1</sup>**

**Tabela 1 – Visão geral das recomendações pré-tratamento para reduzir o risco de eventos adversos**

	Pré-infusão
Pré-tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É recomendável que os(as) pacientes sejam pré-medicados(as) com corticosteroides imediatamente antes do tratamento, nos três primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento (1.000 mg de metilprednisolona ou equivalente)</li> <li>• Considerar pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos</li> <li>• A profilaxia oral para infecção por herpes deve ser administrada a todos(as) os(as) pacientes a partir do primeiro dia de cada ciclo de tratamento e continuada por, no mínimo, um mês após o tratamento com Lemtrada® (200 mg de aciclovir duas vezes ao dia ou equivalente)</li> </ul>

**Tabela 2 – Visão geral das recomendações de prevenção e monitoramento da infusão**

	Pré-infusão	Durante a infusão	Pós-infusão
ECG, sinais vitais, incluindo frequência cardíaca e PA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obter sinais vitais de linha de base, incluindo frequência cardíaca e PA</li> <li>• ECG de linha de base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar monitoramento constante da frequência cardíaca, PA e estado clínico geral pelo menos uma vez a cada hora</li> <li>• Interromper a infusão se o(a) paciente apresentar sinais e/ou sintomas que sugiram o desenvolvimento de um EA grave</li> </ul>	
Contagens de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de plaquetas de linha de base</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obter a contagem de plaquetas imediatamente após a infusão nos dias 3 e 5 do primeiro ciclo, e no dia 3 de quaisquer ciclos subsequentes</li> </ul>
Observação			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação durante, pelo menos, duas horas – os(as) pacientes com sintomas clínicos de EA grave devem ser monitorados(as) de perto até a resolução completa dos sintomas</li> </ul>

EA: evento adverso; ECG: eletrocardiograma; PA: pressão arterial.

**Tabela 3 – Visão geral da minimização de eventos adversos autoimunes tardios**

	Pré-infusão	Pós-infusão (mensal) Durante, pelo menos, 48 meses	Pós-infusão (trimestral) Durante 48 meses
Monitoramento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes de função tireoidiana, incluindo níveis de TSH</li> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Creatinina sérica</li> <li>• Exame de urina com contagem de células</li> <li>• Transaminases séricas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Creatinina sérica</li> <li>• Exame de urina com contagem de células</li> <li>• Transaminases séricas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes de função tireoidiana, incluindo níveis de TSH</li> </ul>

TSH: hormônio tireoestimulante.

Em conjunto com o(a) paciente, é importante planejar e gerenciar o monitoramento periódico. Avalie os resultados dos testes e permaneça atento(a) aos sintomas de eventos adversos (EAs).

É extremamente importante que você garanta que o(a) paciente compreendeu o compromisso de realizar exames periódicos por, pelo menos, 48 meses após a última infusão de Lemtrada®, mesmo que ele(a) esteja assintomático(a) e com a EM bem controlada.

- Reveja o **Guia do Paciente de Lemtrada®** e a bula do produto com o(a) paciente na prescrição inicial e regularmente nas consultas de acompanhamento. Antes do tratamento, os(as) pacientes devem ser informados(as) sobre os riscos e benefícios do tratamento. Lembre o(a) paciente de permanecer vigilante quanto aos sintomas relacionados a condições autoimunes, mesmo após o período de monitoramento de 48 meses, e de procurar atendimento médico caso tenha alguma preocupação.
- Encoraje o(a) paciente a levar sempre consigo o **Cartão de Alerta do Paciente**. Os(As) pacientes devem mostrar o **Cartão de Alerta do Paciente** a qualquer profissional de saúde que os(as) trate por qualquer motivo, especialmente em caso de emergência médica.

### Exposição ao Lemtrada® em caso de gravidez

Embora existam poucos dados disponíveis avaliando o uso de Lemtrada® em gestantes, há o potencial de Lemtrada® atravessar a barreira placentária e representar um risco para o feto. Portanto, Lemtrada® só deve ser administrado durante a gravidez se o(a) médico(a) considerar que o benefício potencial justifica o risco potencial para o feto.

Mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos contraceptivos eficazes quando estiverem recebendo um ciclo de tratamento e por quatro meses depois desse ciclo de tratamento com Lemtrada®.

Como também é possível a transferência de Lemtrada® pelo leite materno, não é recomendada a amamentação durante um ciclo de tratamento e nos quatro meses seguintes a um ciclo de tratamento.

---

## Perguntas mais frequentes (FAQs)<sup>1</sup>





Pacientes tratados(as) com Lemtrada® possuem um risco mais elevado de apresentar os eventos adversos abordados neste guia do que a população em geral. Por favor, considere os passos necessários para minimizar esses eventos adversos antes de prescrever Lemtrada®.

## Contraindicações

### **E se o(a) meu(minha) paciente apresentar uma infecção quando decidirmos iniciar um ciclo de tratamento com Lemtrada®?**

Você deve adiar o início da administração do Lemtrada® em pacientes com infecção ativa grave até a resolução completa. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma contraindicação para o uso do Lemtrada®.

### **Quais são as contraindicações do tratamento com Lemtrada®?**

Não use Lemtrada® se o(a) paciente:

- É alérgico(a) ao alentuzumabe ou a qualquer outro excipiente listado na bula (edetato dissódico di-hidratado, cloreto de potássio, fosfato de potássio monobásico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 80 e água para injetáveis);
- É portador(a) do vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- Apresenta infecções ativas graves até a resolução completa;
- Apresenta hipertensão arterial não controlada;
- Possui histórico de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas;
- Possui histórico de acidente vascular cerebral;
- Apresenta histórico de angina de peito ou infarto do miocárdio;
- Apresenta uma coagulopatia conhecida e está em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

## Tratamento

### **Como o Lemtrada® é administrado e quanto tempo leva a infusão?**

O tratamento inicial com Lemtrada® é administrado através de infusão intravenosa em dois ciclos de tratamento. O primeiro ciclo de tratamento consiste em uma infusão diária durante cinco dias

consecutivos. O segundo ciclo de tratamento é administrado 12 meses depois e consiste em uma infusão diária durante três dias consecutivos. Após evidência de atividade da EM por critérios clínicos e/ou de imagem, terceiro e quarto ciclos adicionais de tratamento podem ser considerados conforme necessário, os quais consistem em uma infusão diária durante três dias consecutivos administrada pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior.

Se ocorrer um evento adverso temporalmente associado à infusão, fornecer o tratamento sintomático adequado, conforme necessário. Se a infusão não for bem tolerada, a duração da infusão pode ser prolongada. Se ocorrerem reações graves, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

**Avaliar clinicamente o(a) paciente guiado(a) pelo perfil de eventos adversos de Lemtrada® antes de reiniciar a terapia. Considere a interrupção permanente da infusão de Lemtrada® se o(a) paciente for considerado(a) em risco de um desfecho clínico grave futuramente (consulte a seção “Resumo do monitoramento recomendado de pacientes” para obter mais detalhes).**

Reações atribuídas à anafilaxia têm sido raramente relatadas, em contraste com as reações associadas à infusão. No entanto, devem estar disponíveis recursos para o manejo da anafilaxia ou de reações graves.

Você deve estar ciente dos potenciais fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular do(a) paciente, doença pulmonar e medicações concomitantes para mitigação oportuna das reações associadas à infusão.

### **Há algum tratamento profilático que deva ser administrado?**

É recomendável que os(as) pacientes sejam pré-medicados(as) com corticosteroides (1.000 mg de metilprednisolona ou equivalente) imediatamente antes da administração de Lemtrada®, durante os primeiros três dias de qualquer ciclo de tratamento. Além disso, o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de Lemtrada® também pode ser considerado.

Profilaxia oral para infecção por herpes deve ser administrada a todos(as) os(as) pacientes durante o tratamento e por, no mínimo, um mês após o tratamento. Em estudos clínicos, foram administrados 200 mg de aciclovir duas vezes ao dia (ou equivalente) aos(as) pacientes.

## Monitoramento dos efeitos colaterais

### Antes de iniciar o tratamento com Lemtrada®, quais exames laboratoriais devem ser realizados?

Os testes que precisam ser realizados são:

- Hemograma completo;
- Transaminases séricas;
- Creatinina sérica;
- Exame de urina com contagem de células;
- Testes de função tireoidiana, como o hormônio tireoestimulante (TSH).

### O(A) paciente deve continuar com os exames laboratoriais durante e após receber o tratamento com Lemtrada®? Por quanto tempo?

Sim. Os exames começam antes do tratamento (exames de linha de base) e devem continuar pelo menos 48 meses depois do recebimento da última infusão. Detalhes sobre quais exames realizar, quando e por quanto tempo podem ser encontrados na seção "Resumo do monitoramento recomendado de pacientes".

### Por quanto tempo os(as) pacientes devem ser observados(as) após receberem uma infusão de Lemtrada®?

Pacientes devem ser observados(as) por pelo menos duas horas após o tratamento. Aqueles(as) que apresentarem sintomas clínicos de um evento adverso grave devem ser monitorados(as) de perto até a resolução completa dos sintomas e a hospitalização deve ser estendida, conforme apropriado.

### Quando devem ser feitas as contagens de plaquetas?

Uma contagem de plaquetas de linha de base deve ser obtida antes da infusão. A contagem de plaquetas também deve ser feita imediatamente após a infusão no terceiro e quinto dia do primeiro ciclo de tratamento e no terceiro dia de quaisquer ciclos subsequentes.

## Gerenciamento dos eventos adversos

### Quais são os sinais e sintomas dos eventos adversos graves temporalmente associados à infusão?

Pacientes que desenvolvem sinais vitais anormais, incluindo pressão sanguínea, ou relatam início súbito de dor no peito, dor no pescoço, queda facial, dificuldade em respirar, dispneia grave, dor de cabeça

grave, fraqueza de um dos lados, dificuldade de fala, tosse com sangue ou hematomas devem ser avaliados(as) imediatamente. Os(As) pacientes devem ser aconselhados(as) a procurar atendimento médico imediatamente se algum dos sintomas ocorrer.

### Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de eventos adversos graves temporalmente associados à sua infusão de Lemtrada®?

É importante monitorar pacientes para isquemia e infarto do miocárdio, hemorragia alveolar pulmonar, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervicocéfálica e trombocitopenia. O monitoramento dos sinais vitais, incluindo a pressão arterial e a frequência cardíaca, é aconselhado na linha de base e, regularmente, a partir desse momento. Recomenda-se que a contagem de plaquetas seja feita no terceiro e quinto dia do primeiro ciclo de tratamento e no terceiro dia de qualquer ciclo subsequente. Veja mais detalhes na seção "Resumo do monitoramento recomendado de pacientes".

### Quais são os sinais e sintomas da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)?

Os sintomas de PTI podem incluir (mas não estão limitados a) facilidade em formar hematomas, petéquias, hemorragias mucocutâneas espontâneas (por exemplo, epistaxe, hemoptise) e sangramentos menstruais intensos ou irregulares. Esses sinais clínicos de PTI podem ser aparentes antes do desenvolvimento de sangramentos graves. Contagens baixas de plaquetas ou alterações clinicamente significativas em relação à linha de base também podem ser um sinal de PTI. Veja mais detalhes na Figura 2.

### Como devo tratar um(a) paciente com suspeita de PTI?

É importante monitorar todos(as) os(as) pacientes para PTI, a fim de que os(as) pacientes sejam diagnosticados(as) e gerenciados(as) de forma oportuna. Portanto, um hemograma completo deve ser obtido antes do início do tratamento e em intervalos mensais durante pelo menos 48 meses após a última infusão.

Se houver suspeita de PTI, deve ser obtida imediatamente uma contagem de plaquetas. Se for confirmada PTI, intervenção médica apropriada deve ser imediatamente iniciada, incluindo o encaminhamento imediato a um(a) hematologista. Uma hemorragia grave ou generalizada é uma ameaça à vida e exige cuidados imediatos.

**Quais sintomas podem estar associados à nefropatia, como a doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM)?**

Manifestações de nefropatia podem incluir elevação na creatinina sérica, hematúria e/ou proteinúria. Embora não observada em estudos clínicos, a hemorragia alveolar manifestada como hemoptise pode ocorrer com doença anti-GBM. Como os(as) pacientes podem estar assintomáticos(as), é importante que os exames laboratoriais periódicos (creatinina sérica e exame de urina com contagem de células) sejam conduzidos.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de nefropatia?**

A observação de alterações clinicamente significativas em relação à linha de base da creatinina sérica, hematúria inexplicada e/ou proteinúria deve estimular uma avaliação mais aprofundada das nefropatias, incluindo o encaminhamento imediato a um(a) especialista. A detecção precoce e o tratamento das nefropatias podem diminuir o risco de desfechos insatisfatórios.

**Quais são os sinais e sintomas da hepatite autoimune?**

Os sintomas da hepatite autoimune podem incluir elevações enzimáticas e sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náusea inexplicável, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia, icterícia e/ou urina escura).

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de hepatite autoimune?**

As transaminases séricas devem ser monitoradas com regularidade. Se a lesão hepática for confirmada, intervenção médica apropriada deve ser imediatamente iniciada, incluindo o encaminhamento imediato a um(a) especialista. A detecção precoce e o tratamento de lesões hepáticas, incluindo hepatite autoimune, podem diminuir o risco de desfechos insatisfatórios.

**Quais são os sinais e sintomas da Linfocitose hemofagocítica (LHH)?**

Entre os sinais e sintomas característicos da LHH estão a febre alta e constante, erupção cutânea, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e linfadenopatia.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de LHH?**

O monitoramento laboratorial regular deve ser realizado, e se os(as) pacientes desenvolverem manifestações precoces de ativação imune patológica, eles(as) devem ser avaliados(as) imediatamente e o diagnóstico de LHH deve ser considerado.

**Quais são os sinais e sintomas da hemofilia adquirida A?**

Os(As) pacientes devem procurar atendimento médico imediatamente em caso de sinais ou sintomas de sangramento inexplicável e excessivo por cortes ou lesões, ou após cirurgia ou tratamento dentário, presença de muitos hematomas grandes ou profundos, sangramento anormal após vacinação, dor ou inchaço nas articulações, hematúria ou fezes com sangue.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de hemofilia adquirida A?**

O hemograma completo deve ser monitorado regularmente e deve ser obtido um painel de coagulopatia, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTT<sub>a</sub>), em todos(as) os(as) pacientes que apresentem sintomas de hemofilia adquirida A. No caso de um PTT<sub>a</sub> prolongado, o(a) paciente deve ser encaminhado(a) para um(a) hematologista.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)?**

É importante monitorar todos os(as) pacientes quanto à PTT para que eles(as) sejam diagnosticados(as) e tratados(as) em tempo hábil. Portanto, hemogramas completos devem ser obtidos antes do início do tratamento e em intervalos mensais por pelo menos 48 meses após a última infusão.

Se houver suspeita de PTT, uma contagem de plaquetas deve ser obtida imediatamente. Se o início for confirmado, a intervenção médica apropriada deve ser iniciada imediatamente, incluindo encaminhamento imediato a um(a) hematologista. A PTT é uma ameaça à vida e exige cuidados imediatos.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de doença de Still do adulto (DSA)?**

A DSA é uma doença inflamatória rara que requer avaliação e tratamento urgentes. Considere a interrupção ou descontinuação do tratamento com Lemtrada® se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas de DSA.

**Como devo manejar um(a) paciente com suspeita de encefalite autoimune (EAI)?**

Pacientes com suspeita de encefalite autoimune devem realizar exames de imagem por ressonância magnética (IRM), eletroencefalograma (EEG), punção lombar e sorológicos para biomarcadores apropriados (por exemplo, autoanticorpos neurais) para confirmar o diagnóstico e excluir etiologias alternativas.

## Aconselhamento sobre gravidez, contracepção e lactação

### As pacientes do sexo feminino devem usar método contraceptivo?

A meia-vida alfa do alentuzumabe aproximada é de dois dias e comparável entre ciclos, levando a concentrações séricas baixas ou indetectáveis dentro de aproximadamente 30 dias depois de cada ciclo de tratamento. Portanto, as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por quatro meses após cada ciclo do tratamento com Lemtrada®.

### É possível administrar Lemtrada® durante a gravidez?

Lemtrada® só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana atravessa a barreira placentária e, portanto, representar um risco potencial para o feto. Não se sabe se Lemtrada® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

Distúrbios da tireoide apresentam riscos especiais em mulheres grávidas. Sem tratamento do hipotireoidismo durante a gravidez, há um risco aumentado de aborto espontâneo e efeitos fetais, como deficiência intelectual e nanismo. Em mães com doença de Graves (também conhecida como doença de Basedow), os anticorpos maternos para o receptor do TSH podem ser transferidos para o feto em desenvolvimento e podem causar a doença neonatal transitória de Graves.

### Se as mulheres quiserem engravidar, quanto tempo devem esperar depois de um ciclo de tratamento com Lemtrada®?

As mulheres devem usar métodos contraceptivos eficazes e aguardar pelo menos quatro meses após cada ciclo de tratamento com Lemtrada® antes de tentarem engravidar. É preciso levar em consideração que o tratamento integral com Lemtrada® consiste em dois ciclos, com 12 meses de intervalo. As mulheres com potencial de engravidar precisam ser alertadas para isso e desestimuladas a interromper a contracepção entre os ciclos de tratamento.

### Lemtrada® pode afetar a fertilidade feminina ou masculina futuramente?

Não há dados de segurança clínica adequados sobre o efeito de Lemtrada® na fertilidade. Em um subestudo em 13 pacientes masculinos tratados com alentuzumabe (tratados com 12 mg ou 24 mg), não houve evidência de aspermia, azoospermia, contagem de espermatozoides consistentemente deprimida, distúrbios de

motilidade ou um aumento das anormalidades morfológicas do esperma. O CD52 é conhecido por estar presente em tecidos reprodutivos de humanos e roedores. Dados de animais têm mostrado efeitos na fertilidade em ratos humanizados (verificar bula destinada ao profissional de saúde), contudo, com base nos dados disponíveis, desconhece-se um potencial impacto na fertilidade humana durante o período de exposição.

### Uma paciente que esteja amamentando pode receber um ciclo de tratamento com Lemtrada®?

Não se sabe se o Lemtrada® é excretado no leite humano. Como não se pode excluir o risco para o lactente, a amamentação deve ser interrompida durante cada ciclo de tratamento e durante quatro meses após a última infusão de cada ciclo.

## Vacinas

### Quais considerações devem ser feitas sobre as vacinas ao prescrever o tratamento com Lemtrada®?

Uma vez que a segurança da imunização com vacinas de vírus vivo após a terapia com Lemtrada® não foi estudada, as vacinas de vírus vivo não devem ser administradas a pacientes que tenham sido tratados(as) recentemente com Lemtrada®.

Recomenda-se que os(as) pacientes estejam em dia com as vacinas (de acordo com as diretrizes nacionais) pelo menos seis semanas antes de iniciar o tratamento com Lemtrada®. Considere a vacinação de pacientes com anticorpos negativos para o vírus da varicela-zóster (VZV) antes do tratamento com Lemtrada®.

## Referências bibliográficas

1. Bula do medicamento Lemtrada® (alantuzumabe) disponível no Bulário Eletrônico da ANVISA ([consultas.anvisa.gov.br](https://consultas.anvisa.gov.br)) ou através do SAC Sanofi pelo 0800 703 0014 ou e-mail [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).
2. Listeriosis. World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>. Acesso em: 18 jan. 2021.



**Lemtrada<sup>®</sup>**  
**(alantuzumabe)**

