



REVLIMID®
lenalidomida

Comunicado ao
Profissional de Saúde



Prezado Profissional de Saúde,

Em conformidade com a Autoridade Sanitária Brasileira (ANVISA) e com a RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017, que dispõe sobre o controle da substância lenalidomida, a Celgene Brasil gostaria de informá-lo sobre aspectos importantes do uso clínico de **Revlimid®** (lenalidomida) aprovado para:

Mieloma múltiplo

Revlimid® (lenalidomida) em terapia combinada (com dexametasona ou melfalano e prednisona), é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio e não são elegíveis a transplante.

Revlimid® (lenalidomida) em combinação com bortezomibe e dexametasona, é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que não receberam tratamento prévio.

Revlimid® (lenalidomida) em monoterapia é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco.

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

Síndrome mielodisplásica

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

Plano de Gerenciamento de Risco

Devido ao risco teratogênico do **Revlimid®** (lenalidomida) e seu perfil de segurança (como mielossupressão, eventos tromboembólicos, risco de segunda neoplasia primária), medidas de minimização do risco foram solicitadas pelas autoridades sanitárias. Estas medidas incluem, em particular, um Programa de Prevenção de Gravidez, atividades para monitorar os riscos associados com **Revlimid®** (lenalidomida) e divulgação de informações e materiais educacionais para médicos, farmacêuticos e pacientes.



Programa de Prevenção de Gravidez (PPG)

A lenalidomida é estruturalmente relacionada à talidomida a qual é uma substância ativa e sabidamente teratogênica em humanos. Um estudo de desenvolvimento embrio-fetal em macacos indicou que a lenalidomida produziu malformações (membros curtos, curvados, malformados, mal rotacionada e/ou membros ausentes, curvatura dos dedos, pulso e/ou cauda, dedos supranumerários ou ausentes) na prole de macacas que receberam a droga durante a gravidez. A talidomida produziu malformações semelhantes no mesmo estudo. Estes resultados mostram que lenalidomida é teratogênica em animais, de uma forma semelhante à talidomida e espera-se que seja teratogênica em seres humanos.

Portanto, é contraindicado o uso de lenalidomida na gravidez.

Também é contraindicado em mulheres com potencial de engravidar, a menos que todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez da lenalidomida sejam cumpridas.

O PPG de **Revlimid®** (lenalidomida) no Brasil, denominado **RevCare® Brasil**, é um programa de minimização de risco que fornece um controle centralizado a fim de garantir que **Revlimid®** (lenalidomida) seja somente prescrito por médicos cadastrados, somente dispensado por farmacêuticos cadastrados e apenas para pacientes devidamente orientados pelos farmacêuticos cadastrados e previamente cadastrados no PPG. O programa de prevenção à gravidez da Celgene atende os requisitos da RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017.

Se você quiser se inscrever no programa e assim prescrever **Revlimid®** (lenalidomida) para seu paciente ou receber informações adicionais, por favor entre em contato com a Celgene Brasil, no endereço abaixo para obter maiores informações sobre o programa:

Serviço de Apoio ao Cliente da Celgene Brasil – RevCare® Brasil

Telefone: 0800 235 4363 (ligação gratuita). Horário de funcionamento: 08h às 20h, de segunda a sexta feira, exceto feriados.

E-mail: revcarebrasil@celgene.com

Chamamos atenção para as condições do Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) que devem ser seguidas para populações específicas de pacientes.

Todas as mulheres com potencial de engravidar devem:



1. Receber orientação a respeito dos efeitos teratogênicos esperados de lenalidomida e a necessidade de evitar a gravidez.
2. Usar dois métodos contraceptivos efetivos [um método altamente eficaz e um método adicional eficaz (barreira)] durante 30 dias antes de iniciar a terapia, durante a terapia, durante qualquer interrupção da dose e durante 30 dias após a terapia ter sido finalizada, a menos que a paciente comprometa-se a abstinência absoluta e contínua, confirmada verbalmente a cada mês.
3. Ter dois testes de gravidez negativos supervisionado por profissional da saúde, antes do início do tratamento, e realizar um teste de gravidez a cada 4 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o fim da terapia (incluindo interrupções de dose). Esta exigência inclui mulheres com potencial de engravidar que mantenham uma abstinência absoluta e contínua, com ciclos menstruais regulares e as que não apresentam ciclos menstruais. Para as mulheres com ciclo menstrual irregular, teste de gravidez deve ser repetido a cada 2 semanas.
4. Os seguintes métodos contraceptivos podem ser considerados exemplos de métodos contraceptivos efetivos:

Métodos altamente efetivos

- Dispositivo intrauterino de cobre (DIU)
- Sistema intrauterino de levonorgestrel
- Implante subdérmico de etonogestrel
- Injetáveis (injeções trimestrais ou mensais, cujos registros de aplicação devem ser mantidos)
- Anel vaginal contraceptivo
- Adesivo transdérmico contraceptivo
- Pílulas contendo somente progestagênio - desogestrel 75 mcg

Métodos efetivos

- Preservativo masculino
- Diafragma
- Capuz cervical

Devido ao aumento do risco de tromboembolismo venoso em pacientes com mieloma múltiplo ao utilizar lenalidomida em terapia combinada e, em menor grau, em pacientes com síndrome mielodisplásica em monoterapia com lenalidomida, **os contraceptivos orais combinados não são recomendados.**

Idealmente, o teste de gravidez, a emissão de uma receita e a dispensação devem ocorrer no mesmo dia. **A dispensação de lenalidomida deve ocorrer dentro de no máximo 7**



dias a partir da data do teste de gravidez, após um teste de gravidez negativo supervisionado por profissional de saúde.

A Seção "5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" da bula para o profissional de saúde fornece orientação adicional sobre o uso de **Revlimid®** (lenalidomida) durante a gravidez e lactação.

Se ocorrer gravidez em uma paciente ou parceira de um paciente do sexo masculino, enquanto estiver recebendo lenalidomida, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a paciente ou parceira de um paciente do sexo masculino deve ser encaminhada para um médico especialista em teratologia para avaliação e orientação. Além disso, solicita-se notificar imediatamente à Celgene Brasil sobre os casos de gravidez que venham ocorrer.

Homens

Lenalidomida é excretada no sêmen. **Portanto, pacientes do sexo masculino devem usar preservativos** (mesmo que sejam vasectomizados) durante o tratamento, durante a interrupção de doses e durante 30 dias após o fim do tratamento se a sua parceira estiver grávida ou for uma mulher com potencial de engravidar e não utilizar contracepção efetiva.

Se ocorrer gravidez na parceira de um paciente do sexo masculino que utiliza lenalidomida, recomenda-se encaminhar a parceira para um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e orientação. Você também é solicitado a notificar à Celgene Brasil sobre quaisquer gravidezes que venham ocorrer.

Pacientes do sexo masculino não devem doar esperma ou sêmen enquanto estiverem tomando **Revlimid®** (lenalidomida), incluindo interrupções de dose e por 30 dias após a descontinuação do tratamento.

Para ter acesso aos formulário de relato de Gravidez da Celgene, por favor contate o Serviço de Apoio ao Cliente da Celgene Brasil – RevCare® Brasil:

Telefone: 0800 235 4363 (ligação gratuita). Horário de funcionamento: 08h às 20h, de segunda a sexta feira, exceto feriados.

E-mail: revcarebrasil@celgene.com

Todos pacientes



Pacientes devem ser instruídos a nunca dar lenalidomida para outra pessoa e as cápsulas de **Revlimid®** (lenalidomida) não utilizadas devem ser retornadas ao estabelecimento dispensador responsável pela dispensação do **Revlimid®** (lenalidomida).

Doação de sangue

Pacientes não devem doar sangue durante o tratamento e 30 dias após a descontinuação da lenalidomida.

Mielosupressão

As principais toxicidades que limitam a dose de lenalidomida são a neutropenia e trombocitopenia.

Um hemograma completo, incluindo contagem de glóbulos brancos e contagem diferencial, contagem de plaquetas, níveis de hemoglobina e de hematócrito, deve ser realizado ao início do tratamento e semanalmente durante as primeiras 8 semanas de tratamento e mensalmente a partir de então a fim de monitorar citopenias.

Orientação sobre a redução de dose é fornecida na Seção "8 – POSOLOGIA E MODO DE USAR" da bula para o profissional de saúde.

No caso de neutropenia, o médico deve considerar a utilização de fatores de crescimento. Pacientes devem ser orientados a relatar prontamente episódios febris. **A administração simultânea de lenalidomida com outros agentes mielossupressores deve ser feita com cautela.**

Médicos e pacientes são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petequias e epistaxe, especialmente em pacientes que recebem medicamentos concomitantes susceptíveis em induzir sangramento.

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com doses baixas de dexametasona

A combinação de lenalidomida com dose baixa de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado foi associada a uma diminuição da incidência de neutropenia de Grau 4 (8,5% nos ciclos Rd [tratamento contínuo] e Rd18 [tratamento para 18 ciclos de 4 semanas], em comparação com 15% no braço melfalano/prednisona/talidomida [MPT]). Neutropenia febril de Grau 4 foi observada com pouca freqüência (0,6% em comparação com 0,7% no braço MPT).



A combinação de lenalidomida com dose baixa de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado foi associada a uma redução na incidência de trombocitopenia de Grau 3 ou 4 (8,1% nos braços Rd e Rd18 em comparação com 11% no braço MPT).

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona

A combinação de lenalidomida com melfalano e prednisona em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado foi associada a uma maior incidência de neutropenia de Grau 4 (34,1% em melfalano, prednisona e lenalidomida seguida por lenalidomida [MPR + R] e melfalano, prednisona e lenalidomida seguida por placebo [MPR + p] em comparação com 7,8% em pacientes tratados com MPp + p). Houve uma incidência mais elevada de neutropenia febril de Grau 4 (1,7% nos braços MPR + R / MPR + p em comparação com 0,0% no braço MPp + p).

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado tratados com lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona

Pacientes com neutropenia deverão ser monitorados quanto a sinais de infecção. Pacientes e médicos são aconselhados a observar sinais e sintomas de sangramento, incluindo petéquias e epistaxe, especialmente com o uso de medicação concomitante que possa aumentar o risco de sangramento. Deve ser instituída conduta adequada se for observada tal toxicidade.

Em pacientes com mieloma múltiplo que receberam ao menos um esquema prévio de tratamento

Nos estudos pivotais de Fase 3, neutropenia de grau 4 ocorreu em 5,1% dos pacientes no grupo de lenalidomida/dexametasona em comparação com 0,6% no grupo de placebo/dexametasona.

Episódios de neutropenia febril grau 4 foram, no entanto, observados com pouca frequência (0,6% no braço de lenalidomida/dexametasona comparado a 0,0% no braço placebo/dexametasona).

Episódios de trombocitopenia grau 3 e grau 4 ocorreram em 9,9% e 1,4%, respectivamente, nos pacientes tratados com lenalidomida/dexametasona em comparação com 2,3% e 0,0% em pacientes tratados com placebo/dexametasona.



Em pacientes com síndrome mielodisplásica

Num estudo clínico de Fase 3 em pacientes com SMD, lenalidomida foi associada com uma maior incidência de neutropenia grau 3 ou 4 em comparação com placebo (74,6% dos pacientes tratados com lenalidomida em comparação com 14,9% dos pacientes no braço placebo).

Episódios de neutropenia febril grau 3 ou 4 foram observados em 2,2% dos pacientes tratados com lenalidomida em comparação com 0,0% dos pacientes tratados com placebo. A lenalidomida está associada com uma maior incidência de trombocitopenia grau 3 ou 4 (37% dos pacientes tratados com lenalidomida em comparação com 1,5% em pacientes tratados com placebo).

Eventos tromboembólicos venosos e arteriais

Houve 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 ou outra quimioterapia (melfalano e prednisona). O risco de eventos tromboembólicos venosos é menor em pacientes na manutenção do mieloma múltiplo recém-diagnosticado após transplante autólogo de células-tronco e com síndrome mielodisplásica 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 tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona e em menor grau com lenalidomida, melfalano e prednisona. O risco de eventos tromboembólicos arteriais é menor em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recebendo lenalidomida em monoterapia como manutenção após transplante autólogo de células-tronco do que em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida em terapia combinada (com dexametasona ou melfalano e prednisona).

Profilaxia com medicamentos antitrombóticos é recomendada, especialmente em pacientes com fatores de riscos trombóticos adicionais. **Se o paciente apresentar quaisquer eventos tromboembólicos, o tratamento deve ser descontinuado e terapia anticoagulante padrão deve ser iniciada.** Uma vez que o paciente tenha sido estabilizado na terapia anticoagulante padrão e quaisquer complicações de eventos tromboembólicos tenham sido controladas, o tratamento com lenalidomida pode ser reiniciado na dose original, dependente de uma avaliação risco-benefício. O paciente



deverá continuar a terapia anticoagulante durante o curso do tratamento com lenalidomida.

Distúrbios da tireoide

Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo foram relatados em pacientes tratados com lenalidomida em pós-comercialização. O controle ótimo das comorbidades que podem afetar a função da tireoide é recomendado antes do início do tratamento com **Revlimid®** (lenalidomida). É recomendável a avaliação da condição de base e monitoramento contínuo da função tireoidiana.

Síndrome de lise tumoral

Como a lenalidomida apresenta atividade antineoplásica, a síndrome de lise tumoral pode ocorrer. **Pacientes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles com elevada carga tumoral antes do tratamento. Estes pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados e precauções apropriadas devem ser tomadas.**

Reações alérgicas

Casos de reações alérgicas/reações de hipersensibilidade têm sido relatadas. **Os pacientes que apresentaram reações alérgicas prévias, durante tratamento com talidomida, devem ser cuidadosamente acompanhados,** uma vez que reação cruzada entre a lenalidomida a talidomida foi reportada em literatura.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido notificados com o uso de lenalidomida. **A lenalidomida deve ser descontinuada em caso de erupção esfoliativa ou bolhosa, ou se houver suspeita de SSJ, NET ou DRESS, e não deve ser retomada após descontinuação por estas reações. Interrupção ou descontinuação da lenalidomida deve ser considerada para outras formas de reação cutânea dependendo da gravidade. Pacientes com história de erupção cutânea grave associada ao tratamento com talidomida não devem receber lenalidomida.**

Distúrbios hepáticos

Insuficiência hepática, incluindo casos fatais, tem sido relatada em pacientes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona: insuficiência hepática aguda e colestase, hepatite citolítica, hepatite mista citolítica/colestática e hepatite tóxica. Os mecanismos de hepatotoxicidade grave induzida por drogas permanecem



desconhecidos, embora, em alguns casos, doença viral pré-existente do fígado, enzimas hepáticas elevadas ao diagnóstico, e, possivelmente, o tratamento com antibióticos podem ser fatores de risco.

Testes de função hepática anormais foram comumente relatados e foram geralmente assintomáticos e reversíveis com a interrupção de dose. **Uma vez que os parâmetros tenham regressado aos valores basais, o tratamento com uma dose mais baixa pode ser considerado.**

A lenalidomida é excretada pelos rins. **É importante ajustar as doses em pacientes com insuficiência renal, a fim de evitar níveis plasmáticos que podem aumentar o risco de efeitos hematológicos severos ou hepatotoxicidade. É recomendado o acompanhamento da função hepática,** especialmente quando existe histórico de infecção viral hepática ou infecção viral hepática concomitante ou quando lenalidomida é combinada com medicamentos conhecidos por estarem associados com à disfunção hepática.

Segunda neoplasia primária

Foi observado um aumento de segundas neoplasias primárias em ensaios clínicos em pacientes com mieloma múltiplo previamente tratados que receberam lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 pacientes-ano) em comparação com os controles (1,38 por 100 pacientes-ano). Segundas neoplasias primárias não invasivas incluem câncer basocelular ou câncer de pele de células escamosas. A maioria das segundas neoplasias malignas invasivas foram referentes a malignidades de tumores sólidos.

Em estudos clínicos com pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado não elegíveis a transplante, foi observado um aumento de 4,9 vezes na taxa de incidência de segunda neoplasia primária hematológica (casos de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica) em pacientes tratados com lenalidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,75 por 100 pessoas-ano) em comparação com o melfalano em combinação com prednisona (0,36 por 100 pessoas-ano).

Observou-se um aumento de 2,12 vezes na taxa de incidência de segunda neoplasia primária do tumor sólido em pacientes tratados com lenalidomida (9 ciclos) em combinação com melfalano e prednisona (1,57 por 100 pessoas-ano) em comparação com o melfalano em associação com prednisona (0,74 por 100 pessoas-ano).



Pacientes que receberam lenalidomida em combinação com dexametasona até progressão ou durante 18 meses, a taxa de incidência de segunda neoplasia primária hematológica (0,16 por 100 pessoas-ano) não aumentou em comparação com a talidomida em combinação com melfalano e prednisona (0,79 por 100 pessoas-ano).

Observou-se um aumento de 1,3 vezes na taxa de incidência de segunda neoplasia primária do tumor sólido em pacientes que receberam lenalidomida em combinação com dexametasona até progressão ou durante 18 meses (1,58 por 100 pessoas-ano) em comparação com a talidomida em combinação com melfalano e prednisona (1,19 por 100 pessoas-anos).

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado recebendo lenalidomida em combinação com bortezomibe e dexametasona, a taxa de incidência de segunda neoplasia primária hematológica foi 0,00 – 0,16 por 100 pessoas-anos e a taxa de incidência de segunda neoplasia primária de tumor sólido foi 0,21 – 1,04 por 100 pessoas-anos.

Em estudos clínicos com pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegíveis a transplante, observou-se um aumento da taxa de incidência de segunda neoplasia primária hematológica em pacientes que receberam lenalidomida imediatamente após doses elevadas de melfalano e transplante autólogo de células-tronco em comparação com pacientes que receberam placebo (1,27 a 1,56 vs. 0,46 a 0,53 por 100 pessoas-ano, respectivamente). Os casos de neoplasias de células B (incluindo o linfoma de Hodgkin) observados nos estudos clínicos foram em pacientes que receberam lenalidomida após transplante autólogo de células-tronco.

O risco de ocorrência de segundas neoplasias primárias deve ser levado em consideração antes de iniciar o tratamento com Revlimid® (lenalidomida). Os médicos devem avaliar cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento utilizando métodos estabelecidos para rastreamento de ocorrência de segundas neoplasias primárias e instituir tratamento conforme indicado.

Progressão para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) de pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica (SMD) de risco baixo ou intermediário 1

Um estudo clínico mostrou aumento do risco de progressão para LMA em pacientes com SMD que são dependentes de transfusão e que apresentavam anormalidades citogenéticas complexas ao diagnóstico em comparação àqueles pacientes que apresentavam deleção isolada do 5q. O risco cumulativo estimado em 2 anos para



progressão para LMA foi de 13,8 % nos pacientes com deleção isolada do 5q em comparação com 17,3% para os pacientes com deleção de 5q e uma anormalidade citogenética adicional e 38,6% em pacientes com cariótipo complexo. A relação risco/benefício de **Revlimid®** (lenalidomida) quando SMD é associada com deleção de 5q e anormalidade citogenética complexa, é desconhecida. O tratamento com **Revlimid®** (lenalidomida) é, portanto, limitado a pacientes com deleção isolada de 5q com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais que são considerados de baixo risco de progressão para LMA.

Reativação viral

A reativação viral, incluindo vírus do herpes zoster e hepatite B, foi relatada durante o período de pós-comercialização de lenalidomida. Os casos de reativação de hepatite B foram relatados muito raramente (< 1/10.000), porém em 4 casos evoluíram para insuficiência hepática. Nestes 4 casos, a lenalidomida foi interrompida e os pacientes necessitaram de tratamento antiviral. A reativação do herpes zoster, em alguns casos, levou a disseminação do herpes zoster, a meningite herpética ou ao herpes zoster oftálmico, necessitando de tratamento antiviral e interrupção permanente ou interrupção temporária do tratamento com lenalidomida.

Os pacientes tratados com lenalidomida geralmente têm fatores de risco pré-existentes para reativação viral, incluindo idade avançada, doença progressiva subjacente e tratamento prévio ou concomitante com tratamentos imunossupressores, incluindo transplante de células tronco. O efeito imunossupressor da lenalidomida pode aumentar ainda mais o risco de reativação viral nesses pacientes previamente infectados.

A condição do vírus da hepatite B deve ser estabelecido antes de iniciar o tratamento com lenalidomida. Um médico com experiência no tratamento da hepatite B deve ser consultado para pacientes que apresentem testes positivos para a infecção por VHB. Pacientes previamente infectados devem ser monitorados de perto durante a terapia para sinais e sintomas de reativação viral, incluindo infecção ativa do VHB.

Notificação de eventos adversos

Para notificar casos de gravidez ou quaisquer outros eventos adversos que ocorram em pacientes em tratamento com **Revlimid®** (lenalidomida), por favor contatar o Serviço de Apoio ao Cliente da Celgene Brasil.

Serviço de Apoio ao Cliente da Celgene Brasil



Telefone: 0800 235 4363 (ligação gratuita). Horário de funcionamento: 08h às 17h, de segunda a sexta feira, exceto feriados.

Fax: 11 3758-2065

E-mail: medinfo.br@celgene.com

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a final flourish.

Regiane Salateo

Diretora Médica

Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.