

LEMRADA®
(alemtuzumab) 10mg/ml
Concentrado para Solución para Perfusión Intravenosa
Venta bajo receta médica

1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

1.1 Nombre del producto farmacéutico

Nombre comercial: Lemtrada®
Nombre genérico u oficial: alemtuzumab

1.2 Fórmula estructural

Alemtuzumab es una molécula en forma de Y que consiste en dos cadenas ligeras (L-C) de polipéptidos 24-kilodaltón (kD) y dos cadenas pesadas de polipéptidos 49-kD (H-C) unidas por 2 puentes de interdisulfido (L-C)-(H-C) y dos puentes de interdisulfido (H-C)-(H-C). Cada molécula también contiene un total de 12 puentes de disulfido intracadena y un residuo de asparagina en cada cadena pesada que es apto para la glicosilación (Ashton, 1995, *Anal Chem*).

1.2.1 Descripción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado derivado de ADN, dirigido contra la glucoproteína de 21-28 kD de la superficie celular, CD52. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con una estructura humana variable y regiones constantes, y regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo monoclonal murino (rata). El anticuerpo tiene un peso molecular aproximado de 150 kD. Alemtuzumab se produce en cultivo en suspensión de células de mamífero (ovario de hámster chino) en un medio nutritivo. Alemtuzumab es una solución estéril, clara, incolora a ligeramente amarilla, concentrada (pH 7,0 -7,4) para perfusión intravenosa.

1.3 Clase terapéutica farmacológica

Anticuerpo monoclonal
Código ATC: L04AA34

1.4 Composición

1.4.1 Principio activo

Cada vial de Lemtrada de uso único, contiene 12 mg de alemtuzumab en 1,2 ml (10 mg/ml).

1.4.2 Excipientes por vial

Cada vial de Lemtrada de uso único contiene 12 mg de alemtuzumab, 9,6 mg de cloruro de sodio, 1,38 mg de fosfato disódico dihidratado, 0,24 mg de cloruro de potasio, 0,24 mg de dihidrógeno fosfato de potasio, 0,12 mg de polisorbato 80, 0,0224 mg de edetato disódico dihidratado y agua para inyección c.s.p. 1,2 ml.

1.5 Posología

1.5.1 Tipo

Concentrado para solución para perfusión intravenosa.

1.5.2 Via de administración

Infusión intravenosa (IV).

1.5.3 Declaración de esterilidad

Alemtuzumab se suministra en un concentrado estéril libre de conservantes para solución para perfusión intravenosa.

1.6 Otra información importante química o física

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue, ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección 2.2 (Dosis y Método de Administración) y en la Sección 10.5 (Condiciones especiales de manipulación).

Se desconocen las incompatibilidades entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o los filtros con baja unión de proteínas.

Se desconocen las incompatibilidades entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o los filtros con baja unión de proteínas.

2 INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

LEMRADA se indica para pacientes adultos que padecen esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen (vea la sección 9)

2.2 Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 ciclos de tratamiento.

- Ciclo inicial de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del ciclo inicial de tratamiento.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1,000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antiirritantes, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

3 SEGURIDAD

3.1 Contraindicaciones

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

3.2 Advertencias y precauciones de uso

Antes del tratamiento, los pacientes deben recibir información educativa y deben ser informados sobre los riesgos y beneficios, además de la necesidad de comprometerse a los 48 meses de seguimiento después de la última infusión de Lemtrada. Recordar al paciente que debe mantenerse alerta respecto a síntomas que pudiesen experimentar y buscar ayuda médica inmediata en caso de dudas.

3.2.1 Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroidea o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

3.2.1.1 Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requisitos de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos respondieron a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

3.2.1.2 Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y un análisis de conteo celular deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficiente.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

3.2.1.3 Trastornos tiroideos

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroidea en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroidea observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. Los pacientes que desarrollaron eventos adversos tiroideos en los ensayos clínicos se les permitió continuar el tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total del estudio desarrollaron un evento adverso de la tiroidea durante el año después de iniciado el tratamiento con Alemtuzumab y se les permitió continuar el tratamiento. La mayoría de estos pacientes no experimentaron un empeoramiento en la gravedad de trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (FTT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroidea (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroidea conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas (consulte la Sección 3.4.1, Embarazo).

3.2.1.4 Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

3.2.2 Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leve a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1,000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antiirritantes, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antiirritantes, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben ser conscientes de los antecedentes cardíacos del paciente ya que las reacciones asociadas con la perfusión pueden incluir síntomas cardíacos como la taquicardia. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Los recursos para el manejo de la anafilaxia o reacciones graves deben estar disponibles.

3.2.3 Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papilloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Existen informes de meningitis por Listeria en pacientes tratados con LEMTRADA. El periodo de riesgo incrementado para meningitis por Listeria no está bien definido, aunque estos casos generalmente se presentan en el primer mes de tratamiento con alemtuzumab. Los pacientes deben evitar alimentos que puedan contener Listeria monocytogenes, o calentar los alimentos en forma adecuada.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

3.2.4 Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

3.2.5 Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS. Vacunas vivas no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VZV) para detectar anticuerpos contra el VZV. Debe considerarse la vacunación contra el VZV en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VZV, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

3.2.6 Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Análisis de orina con recuentos de células en orina (previo al inicio del tratamiento y luego mensualmente)
- Prueba de función de la tiroidea, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

3.2.7 Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

3.3 Interacciones

3.3.1 Interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con MS. En un estudio clínico controlado de MS, se requirió que los pacientes tratados recientemente durante el embarazo, existe un mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo y efectos fetales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroidea pueden transferirse al feto en desarrollo y pueden provocar la enfermedad de Graves neonatal pasajera.

3.3.2 Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

3.3.3 Incompatibilidades farmacológicas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección 2.2 (Posología y método de administración) y la Sección 10.5 (Condiciones especiales de manipulación).

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

3.3.4 Pruebas de laboratorio/fármacos

Se desconoce si alemtuzumab interfiere en alguna prueba de laboratorio clínico de rutina.

3.4 Embarazo y lactancia

3.4.1 Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del uso de Lemtrada en mujeres embarazadas. Lemtrada se debe administrar durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; alemtuzumab también puede atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, puede representar un riesgo potencial para el feto. Se desconoce si alemtuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciben un ciclo de tratamiento con Lemtrada y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento.

La enfermedad de tiroidea (consulte la Sección 3.2.1.3 Trastornos de la tiroidea) conlleva riesgos especiales en mujeres embarazadas. Si no se recibe un tratamiento para el hipotiroidismo durante el embarazo, existe un mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo y efectos fetales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroidea pueden transferirse al feto en desarrollo y pueden provocar la enfermedad de Graves neonatal pasajera.

3.4.2 Trabajo de parto y parto

Sin especificaciones.

3.4.3 Lactancia

Lemtrada se detectó en la leche y las crías lactantes de ratones hembra a quienes se les administraron 10 mg/kg de Lemtrada durante 5 días consecutivos después del parto.

Se desconoce si Lemtrada se excreta en la leche humana. Ya que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Lemtrada a una mujer que está amamantando. Se debe discontinuar el amamantamiento durante cada ciclo de tratamiento con Lemtrada y durante 4 meses después de la última infusión de cada ciclo de tratamiento.

3.5 Grupos o situaciones especiales

3.5.1 Grupos especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes pediátricos con MS menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lemtrada no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Lemtrada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

3.5.2 Experiencia posterior a la comercialización

Alemtuzumab (también conocido comercialmente como Campath y MabCampath) fue aprobado primero en el 2001 para el uso en B-CLL. Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de alemtuzumab para el tratamiento de B-CLL, así como para el tratamiento de otros trastornos, generalmente en dosis más altas y más frecuentes (p. ej., 30 mg) que las recomendadas en el tratamiento de MS (>12 mg/día). Dado que estas reacciones son relacionadas potencialmente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a alemtuzumab.

Enfermedad autoinmune

Los eventos autoinmunes informados en pacientes tratados con alemtuzumab incluyen neutropenia, anemia hemolítica (incluido un caso mortal), hemofilia adquirida, enfermedad anti GBM y enfermedad tiroidea. Se han informado fenómenos autoinmunes graves y a veces mortales, tales como anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain-Barré y poliradiculoneuropatía inflamatoria demielinizante crónica en pacientes sin MS tratados con alemtuzumab. Se ha informado una prueba de Coombs positiva en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab. Se ha informado un evento mortal de injerto asociado a una transfusión frente a enfermedad huésped en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab.

Reacciones asociadas a la infusión

Se han observado RAI graves y a veces mortales como broncoespasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, paro respiratorio, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca aguda y paro cardíaco en pacientes sin MS tratados con alemtuzumab en dosis más altas y más frecuentes que las usadas en MS. También se ha observado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad, incluido choque anafiláctico y angioedema.

Infecciones e infestaciones

Se han informado infecciones virales, bacterianas, protozoarias y fúngicas graves y a veces mortales, incluidas las provocadas por la reactivación de infecciones latentes, en pacientes sin MS tratados con alemtuzumab en dosis más altas y más frecuentes que las usadas en MS. Se ha informado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en pacientes con B-CLL, que recibieron o no tratamiento con alemtuzumab. La frecuencia de LEMP en pacientes con B-CLL tratados con alemtuzumab no es mayor que la frecuencia de fondo.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Se han informado reacciones de sangrado graves en pacientes sin MS.

Trastornos cardíacos

Se han informado insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y fracción de eyección disminuida en pacientes tratados con alemtuzumab, sin MS, tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos.

Trastornos linfoproliferativos asociados con el virus de Epstein-Barr

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado trastornos linfoproliferativos asociados con el virus de Epstein-Barr.

4 EVENTOS ADVERSOS

4.1 Reacciones adversas al fármaco

Un total de 972 pacientes con MS remitente recidivante (relapsing remitting MS, RRMS) tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis combinado de estudios clínicos controlados que dio como resultado 1943 pacientes-año de seguimiento de seguridad y una mediana de seguimiento de 24 meses. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/ml/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-1a 44 µg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) en un análisis de 2 años según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y Término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1 y 2 observadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada

Clasificación por sistema y órgano	Muy ($\geq 1/10$)	comunes ($\geq 1/100$ a <1/10)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Linfopenia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dispepsia, dolor abdominal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga	Escalofríos, malestar en el pecho, dolor, enfermedad tipo influenza, edema periférico
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis	Herpes bucal, influenza, bronquitis
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contusión	
Investigaciones		Disminución de linfocitos CD4, disminución de linfocitos CD8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia	Debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, recaída de MS, parestesia, mareos	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos	Dolor bucofaringeo	Tos, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito	Sarpullido generalizado, eritema
Trastornos vasculares		Rubefacción

4.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición *in vitro* a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos controlados sobre MS 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtr

La farmacocinética de la población de Lemtrada se describió mejor a través de un modelo lineal de 2 compartimientos. La eliminación sistémica disminuyó con el recuento de linfocitos debido a la pérdida del antígeno CD52 en la periferia; sin embargo, la disminución del Ciclo 1 al Ciclo 2 fue inferior al 20 %. El volumen de distribución central fue proporcional al peso corporal y al volumen aproximado de fluido extracelular (14, 1 l), lo que indica que Lemtrada está confinado mayoritariamente a la sangre y al espacio intersticial. No se observó ningún efecto relacionado con la edad, la raza o el género en la farmacocinética de Lemtrada.

8 INFORMACIÓN NO CLÍNICA

8.1 Datos de seguridad no clínica

8.1.1 Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial cancerígeno de alemtuzumab.

8.1.2 Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutágeno de alemtuzumab.

8.1.3 Fertilidad y reproducción

El tratamiento con Lemtrada por vía IV en dosis de hasta 10 mg/kg/día, administrado durante 5 días consecutivos (AUC de 11,8 veces la exposición humana en la dosis diaria recomendada) no afectó la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en ratones macho.

En ratones hembra que recibieron dosis de Lemtrada de hasta 10 mg/kg/día por vía IV (AUC de 7,9 veces la exposición humana en la dosis diaria recomendada) durante 5 días consecutivos antes del apareamiento con ratones macho del tipo salvaje, la cantidad promedio de cuerpos lúteos y sitios de implantación por ratón se redujeron significativamente en comparación con los animales tratados con el excipiente. Se observó una reducción en el aumento del peso gestacional en relación con los controles con excipiente en ratones hembra preñadas que recibieron dosis de 10 mg/kg/día. Ningún otro parámetro de apareamiento y fertilidad se vio afectado por las dosis de Lemtrada de hasta 10 mg/kg/día.

Un estudio de toxicidad reproductiva en ratones hembra preñadas expuestas a dosis de Lemtrada por vía IV de hasta 10 mg/kg/día (AUC de 4,1 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 12 mg/día) por 5 días consecutivos durante la gestación, produjo aumentos significativos en la cantidad de crías con todas las concepciones muertas o reabsorbidas, junto con una reducción concomitante en la cantidad de crías con fetos viables. No hubo malformaciones o variaciones externas, del tejido blando o del esqueleto observadas en dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Se observó transferencia placentaria y posible actividad farmacológica de Lemtrada durante la gestación y después del parto en ratones. En estudios en ratones, se observaron alteraciones en los recuentos de linfocitos en crías expuestas a Lemtrada durante la gestación en dosis de 3 mg/kg/día durante 5 días consecutivos (AUC de 1,0 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 12 mg/día). El desarrollo cognitivo, físico y sexual de las crías expuestas a Lemtrada durante la lactancia no se vio afectado en dosis de hasta 10 mg/kg/día.

9 ENSAYOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en 3 ensayos aleatorizados con evaluador cegado y comparador activo en pacientes con MS.

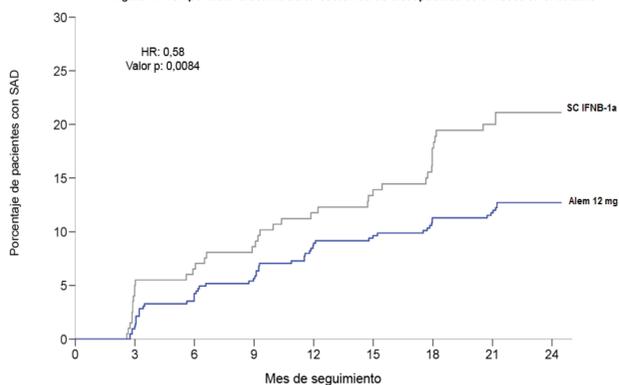
Los Estudios 1 y 2 (CAMMS32400507 y CAMMS323) inscribieron a pacientes con MS que habían experimentado al menos 2 episodios clínicos durante los 2 años previos. Se realizaron exámenes neurológicos cada 12 semanas y en los momentos de presuntas recaídas. Se realizaron evaluaciones mediante RMN en forma anual. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 12 mg/día de Lemtrada mediante infusión IV administrada una vez al día durante 5 días en el Mes 0 y durante 3 días en el Mes 12 (el grupo de 12 mg) o una inyección de 44 µg por vía SC de IFNB-1a administrada 3 veces por semana. El Estudio 1 también incluyó un grupo de dosis exploratoria para recibir 24 mg/día de Lemtrada administrado una vez por día durante 5 días en el Mes 0 y durante 3 días en el Mes 12 (el grupo de 24 mg). Las mediciones primarias de resultado para los Estudios 1 y 2 fueron la tasa de recaída anualizada (annualized relapse rate, ARR) durante 2 años y el tiempo hasta el inicio de la acumulación sostenida de discapacidad (sustained accumulation of disability, SAD), definida como un aumento de al menos 1 punto en la escala expandida del estado de discapacidad (expanded disability status scale, EDSS) de un puntaje inicial de la EDSS $\geq 1,0$ (1,5 punto de aumento para pacientes con un puntaje inicial de EDSS de 0) que se sostuvo durante 6 meses.

El Estudio 1 (CAMMS32400507) incluyó pacientes con RRMS con una EDSS de 0-5 con N=426 en el grupo de 12 mg de Lemtrada y N=202 en el grupo de IFNB-1a. La edad media fue de 35 años, la duración media de la enfermedad fue de 4,5 años y el puntaje medio de la EDSS fue de 2,7 en el inicio. Antes de la inscripción, los pacientes experimentaron al menos 1 recaída durante el tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramer después de haber recibido terapia con fármacos durante al menos 6 meses. En el inicio, la duración media de la exposición a las terapias previas de MS (≈ 1 fármaco usado) fue de 35 meses en el grupo de 12 mg de Lemtrada; el 29 % había recibido ≥ 2 terapias previas de MS.

La ARR se redujo significativamente en un 49 % en los pacientes del grupo de 12 mg de Lemtrada en comparación con IFNB-1a por vía SC durante 2 años. Además, el tratamiento con Lemtrada redujo significativamente el riesgo de SAD de 6 meses en un 42 % en comparación con IFNB-1a por vía SC por 2 años. Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron el cambio en el puntaje EDSS con respecto a los parámetros iniciales y de RMN. El puntaje medio de la EDSS en los pacientes tratados con Lemtrada se redujo significativamente en 2 años, lo que indicó una mejora en el puntaje de discapacidad, mientras que el puntaje medio de la EDSS para pacientes tratados con IFNB-1a por vía SC aumentó significativamente respecto del inicio. En comparación con los pacientes tratados con IFNB-1a, los pacientes tratados con Lemtrada fueron 2,6 veces más propensos a lograr una reducción sostenida en la discapacidad. Los efectos del tratamiento en los criterios de valoración clínica fueron respaldados por los efectos significativos en las mediciones de RMN sobre la inflamación y la progresión de la enfermedad, incluido el volumen del cerebro. Los resultados se incluyen en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2: Criterios de valoración clave clínicos y de RMN del Estudio 1	Lemtrada (N=426)	IFNB-1a por vía SC (N=202)
Criterio de valoración		
Criterios de valoración clínicos		
Tasa de recaída (criterio de valoración coprimario)		
ARR (IC del 95 %)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Razón de tasas (IC del 95 %)	0,51 (0,39; 0,65)	
valor p	<0,0001	
Discapacidad (SAD ≥ 6 meses; criterio de valoración coprimario)		
Estimación de pacientes con SAD de 6 meses (IC del 95 %)	12,71 (9,89; 16,27)	21,13 (15,95; 27,68)
Razón de riesgos (IC del 95 %)	0,58 (0,38; 0,87)	
valor p	0,0084	
Proporción de pacientes que están libres de recaída al Año 2 (%)		
Estimación (IC del 95 %)	65,38 (60,65; 69,70)	46,70 (39,53; 53,54)
valor p	<0,0001	
Cambio con respecto al inicio en la EDSS en el Año 2		
Estimación (IC del 95 %)	-0,17 (-0,29; -0,05)	0,24 (0,07; 0,41)
valor p	<0,0001	
Reducción sostenida en la discapacidad (SRD)		
Estimación de pacientes con SRD de 6 meses (IC del 95 %)	28,82 (24,18; 34,13)	12,93 (8,34; 19,77)
Razón de riesgos (IC del 95 %)	2,57 (1,57; 4,20)	
valor p	0,0002	
Criterios de valoración de RMN		
Cambio en volumen de lesión de RMN-T2 desde el inicio hasta el Año 2 (%)	-1,27 (0,1371)	-1,23
valor p	0,0001	
Pacientes con lesiones T2 nuevas o en aumento hasta el Año 2 (%)	46,2	67,9
valor p	<0,0001	
Pacientes con lesiones realzadas con gadolinio hasta el Año 2 (%)	18,5	34,2
valor p	<0,0001	
Pacientes con lesiones T1 hipointensas nuevas hasta el Año 2 (%)	19,9	38,0
valor p	<0,0001	
Cambio en la Fracción Parénquima Cerebral desde el inicio hasta el Año 2 (%)	-0,615 (0,0121)	-0,810
valor p	0,0121	
Se presenta el cambio medio para la EDSS. Se presenta el cambio medio para el volumen de la lesión RMN-T2 y la fracción parénquima cerebral.		

Figura 1: Tiempo hasta la acumulación sostenida de discapacidad de 6 meses en el Estudio 1



El Estudio 2 (CAMMS323) incluyó pacientes con RRMS con una EDSS de 0-3,0; con N=376 en el grupo de 12 mg de Lemtrada y N=187 en el grupo de IFNB-1a. La edad media fue de 33 años, la duración media de la enfermedad fue de 2 años y el puntaje medio de la EDSS fue de 2,0 en el inicio. Los pacientes no habían recibido terapia previa para MS en el ingreso al estudio.

La ARR se redujo significativamente en un 55 % en los pacientes tratados con Lemtrada en comparación con IFNB-1a por vía SC a los 2 años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la acumulación sostenida de 6 meses de la discapacidad; el 8 % de los pacientes tratados con Lemtrada tuvo un aumento sostenido en el puntaje de la EDSS en comparación con el 11 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Los efectos del tratamiento en los criterios de valoración clínica fueron respaldados por los efectos significativos en las mediciones de RMN sobre la inflamación y la progresión de la enfermedad, incluido el volumen del cerebro. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de valoración clínica y de RMN clave del Estudio 2	Lemtrada (N=376)	IFNB-1a por vía SC (N=187)
Criterio de valoración		
Criterios de valoración clínicos		
Tasa de recaída (criterio de valoración coprimario)		
ARR (IC del 95 %)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)
Razón de tasas (IC del 95 %)	0,45 (0,32; 0,63)	
valor p	<0,0001	
Discapacidad (SAD ≥ 6 meses; criterio de valoración coprimario)		
Estimación de pacientes con SAD de 6 meses (IC del 95 %)	8,00 (5,66; 11,24)	11,12 (7,32; 16,71)
Razón de riesgos (IC del 95 %)	0,70 (0,40; 1,23)	
valor p	0,2173	
Proporción de pacientes que están libres de recaída al Año 2 (%)		
Estimación (IC del 95 %)	77,59 (72,87; 81,60)	58,69 (51,12; 65,50)
valor p	<0,0001	
Cambio con respecto al inicio en la EDSS en el Año 2		
Estimación (IC del 95 %)	-0,14 (-0,25; -0,02)	-0,14 (-0,29; 0,01)
valor p	0,4188	
Criterios de valoración de RMN		
Cambio en volumen de lesión de RMN-T2 desde el inicio hasta el Año 2 (%)	-9,3 (-19,6; -0,2)	-6,5 (-20,7; 2,5)
valor p	0,3090	
Pacientes con lesiones T2 nuevas o en aumento hasta el Año 2 (%)	48,5	57,6
valor p	0,0352	
Pacientes con lesiones realzadas con gadolinio hasta el Año 2 (%)	15,4	27,0
valor p	0,0008	
Pacientes con lesiones T1 hipointensas nuevas hasta el Año 2 (%)	24,0	31,4
valor p	0,0545	
Cambio en la Fracción Parénquima Cerebral desde el inicio hasta el Año 2 (%)	-0,867 (<0,0001)	-1,488
valor p	<0,0001	
Se presenta el cambio medio para la EDSS. Se presenta el cambio medio para el volumen de la lesión RMN-T2 y la fracción parénquima cerebral.		

El Estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con RRMS durante 5 años. Los pacientes tuvieron un EDSS de 0-3,0; al menos 2 episodios clínicos de MS en los 2 años previos y ≥ 1 lesión realzada con gadolinio cuando ingresaron al estudio. Los pacientes fueron tratados con 12 mg/día (N=108) o 24 mg/día (N=108) de Lemtrada administrado una vez al día durante 5 días en el Mes 0 y durante 3 días en el Mes 12 o 44 µg de IFNB-1a por vía SC (N=107) administrado 3 veces por semana durante 3 años Cuarenta y seis pacientes recibieron un tercer ciclo planeado de tratamiento con 12 mg/día o 24 mg/día de Lemtrada durante 3 días en el Mes 24.

A los 3 años, 12 mg de Lemtrada redujeron el riesgo de SAD de 6 meses en un 76 % (razón de riesgos 0,24 [IC del 95 %: 0,110; 0,545], p<0,0006) y redujo la ARR en un 67 % (razón de tasas 0,33 [IC del 95 %: 0,196; 0,552], p<0,0001) en comparación con IFNB-1a por vía SC. A los 5 años, 12 mg de Lemtrada redujo el riesgo de SAD en un 69 % (razón de riesgos 0,31 [IC del 95 %: 0,161; 0,598], p=0,0005) y redujo la ARR en un 66 % (razón de tasas 0,34 [IC del 95 %: 0,202; 0,569], p<0,0001) en comparación con IFNB-1a por vía SC.

10 PRESENTACIÓN

10.1 Concentraciones disponibles

Cada vial de 2 ml de Lemtrada suministra 1,2 ml de solución de 10 mg/ml (12 mg de alemtuzumab).

10.2 Naturaleza y contenido del envase

Alemtuzumab se provee como una solución concentrada, estéril, transparente, incolora a ligeramente amarilla para infusión con un pH 7,0-7,4; que no contiene conservantes antimicrobianos. Se encuentra en un vial de vidrio transparente de uso único de 2 ml, con un tapón libre de látex.

10.3 Precauciones de almacenamiento

Vial

Los vial de alemtuzumab deben almacenarse dentro de un rango de temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar, ni agitar. Protéjase de la luz.

Solución para infusión

El producto diluido de alemtuzumab puede almacenarse en condiciones de temperatura ambiente (entre 15 y 25°C) o de refrigeración (entre 2°C y 8°C). El producto diluido de alemtuzumab debe prepararse usando técnicas asepticas. El producto diluido de alemtuzumab debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la dilución. Protéjase de la luz. Los vial del fármaco parcialmente usados, no usados o dañados deben desecharse de acuerdo con las políticas institucionales.

10.4 Vida útil

Vial de alemtuzumab: 36 meses

El producto diluido debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la dilución.

10.5 Condiciones especiales de manipulación

Los vial de alemtuzumab deben inspeccionarse para evitar que haya material compuesto por partículas y decoloración antes de la administración. No lo utilice si hay material compuesto por partículas o si la solución presenta decoloración. No congele, ni agite los vial antes de su uso. Protéjase de la luz.

Para la administración IV, retire 1,2 ml de alemtuzumab del vial y colóquelo en una jeringa usando una técnica aseptica. Inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril al 0,9 %, USP/Ph. Eur. o en dextrosa/glucosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto para un uso único solamente.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach an der Riss
Alemania

Envasado por:
Genzyme Limited
37 Hollands Road, Haverhill-Suffolk
CB9 8PU Reino Unido

Importado por Sanofi Aventis del Ecuador S.A.
Quito, Ecuador

Registro Sanitario Ecuador N°: 21-MBE-0415

Medicamento innovador

SCHAWKI!

SANOFI

Brand: LEMTRADA 12MG ECUADOR LEAFLET
Category: LEAFLET
Argus Code: 000
Spec No: 624401
Supersedes: 00000

Ticket No: 497054
Date: 17-NOV-15
Issue No: 1
Operator: PN
Page: 2 of 2

Size: 400x700mm
Folded size: 70 x 35mm
Material: 40gsm

Barcode: N/A
Mag: N/A
BWR: N/A
BWR to be assigned by printer.

Fonts: Pragmatica, Luidia Grande, OCRB

Product Logo Version: 000
Minimum Point Size of Text: 8pt

No. colours and varnish: 4



624401

624401 - Lemtrada 12mg Ecuador Leaflet

Plant: HAVERHILL PHARMA
Packaging material code: 624401
Packaging material name: Lemtrada 12mg Ecuador Leaflet
Second packaging material code: 624401
VISTAlink folder number: 1742054
VISTAlink PDF version: 1

This document has been digitally signed by the following people within the VISTAlink system, following the sanofi-aventis group guidelines.

Reason	Signed by	Date
Plant final technical validation	Jamie Byrom (Haverhill Packaging team)	19/11/2015 17:28:20
Market regulatory validation	Angelica Luna (Ecuador regulatory team)	16/12/2015 22:41:20
Plant ready to print	Jamie Byrom (Haverhill Packaging team)	22/12/2015 09:57:15