

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*	Malestar torácico*, escalofríos*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de infusión	
Exploraciones complementarias		Contusión	Disminución de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los términos marcados con un asterisco (*) en la Tabla 3 incluyen reacciones adversas notificadas como Reacciones Asociadas a la Infusión. Las RAI también incluyen fibrilación auricular y anafilaxia que ocurren por debajo del corte del 0,5% para los acontecimientos relacionados (ver sección 3. Advertencias precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Si presenta alguno de los efectos adversos incluso no mencionado en este inserto, informe a su médico o farmacéutico.

6. INFORMACION RELACIONADA
No administrar el medicamento después de la fecha indicada en el envase.

Periodo de validez
Concentrado: 3 años
Solución diluida
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 2°C - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el producto inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación empleados antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 8 horas a 2°C - 8°C, protegido de la luz.

Precauciones especiales de conservación
Concentrado: Conservarse entre 2-8°C. No congelar ni agitar. Mantener el vial dentro del estuche externo para protegerlo de la luz. El contenido del vial debe examinarse visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta decoloración, no debe utilizarse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. Cada Vial de LEMTRADA contiene 12mg/1.2mL de alemtuzumab
Los excipientes son: Edetato disódico dihidratado; Cloruro de potasio; Dihidrogenofosfato de potasio; Cloruro de Sodio; Fosfato de sodio dibásico; Polisorbato 80 y Agua para inyección.
Presentación: Caja con un vial conteniendo 1,2 mL de LEMTRADA 12mg/1.2mL.

8. FABRICANTES
Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Alemania
Acondicionado por: Genzyme Limited - Reino Unido

REFERENCIA: Agencia Europea de Medicamentos - EMA SmPC: 12/2013
LEMTRADA® es una marca registrada de Genzyme Corporation

Información del uso de alemtuzumab antes de la autorización de comercialización de LEMTRADA fuera de los estudios patrocinados por la compañía
Las siguientes reacciones adversas se identificaron antes del registro de LEMTRADA, durante el uso de alemtuzumab para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B), así como para el tratamiento de otros trastornos, normalmente a dosis mayores y más frecuentes (por ejemplo, 30 mg) que las recomendadas en el tratamiento de la EM. Dado que estas reacciones fueron notificadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a alemtuzumab.

Enfermedad autoinmune
Los acontecimientos autoinmunes que se han notificado en pacientes tratados con alemtuzumab incluyeron neutropenia, anemia hemolítica (incluyendo un caso mortal), hemofilia adquirida, enfermedad anti-MBG y enfermedad tiroidea. Se han notificado fenómenos autoinmunes graves y, en ocasiones mortales, incluyendo anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain-Barré y poliradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías. Se ha notificado una prueba de Coombs positiva en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab. Se ha notificado un acontecimiento mortal de enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab.

Reacciones asociadas a la infusión
Se han observado RAI graves, y en ocasiones mortales, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca aguda y parada cardíaca en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab con dosis mayores y más frecuentes que las utilizadas para EM. También se ha notificado anafilaxia severa y otras reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema.

Infecciones e infestaciones
Se han notificado infecciones graves, y en ocasiones mortales, por virus, bacterias, protozoos y hongos, incluyendo las debidas a infecciones latentes o reactivadas, en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías con dosis mayores y más frecuentes que las utilizadas para EM. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con LLC-B con o sin tratamiento con alemtuzumab. La frecuencia de LMP en pacientes con LLC-B tratados con alemtuzumab no es mayor que la frecuencia habitual.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Se han notificado reacciones de sangrado intenso en pacientes sin EM.

Trastornos cardíacos
Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y fracción de eyección reducida en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías y tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos.

Trastornos linfoproliferativos asociados a virus de Epstein-Barr
Se han observado trastornos linfoproliferativos asociados a virus de Epstein-Barr fuera de los estudios patrocinados por la compañía.

Interacciones medicamentosas y otras interacciones
No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con LEMTRADA utilizando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un ensayo clínico controlado con pacientes con EM tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatirámico fue necesario interrumpir el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con LEMTRADA.

Advertencias especiales
Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil

Las concentraciones en suero fueron bajas o indetectables dentro de los 30 días, aproximadamente, después de cada curso de tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un curso de tratamiento con LEMTRADA durante los 4 meses posteriores a ese curso de tratamiento.

Embarazo
Hay datos limitados relativos al uso de LEMTRADA en mujeres embarazadas. Sólo debe administrarse LEMTRADA durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto. Se sabe que la IgG humana traspasa la barrera placentaria; alemtuzumab podría traspasar también la barrera placentaria y, por tanto, suponer un riesgo para el feto. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 1, Datos preclínicos de seguridad). Se desconoce si alemtuzumab puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductora. Las enfermedades de tiroides (ver sección 3, Advertencias y precauciones especiales de empleo) suponen un riesgo especial para las mujeres embarazadas. Si no se trata el hipotiroidismo durante el embarazo, aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de que el feto resulte afectado con problemas como retraso mental y enanismo. En madres con la enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de la hormona estimulante del tiroides se pueden transmitir al feto en desarrollo y causar una enfermedad de Graves neonatal transitoria.

Lactancia
Se detectó alemtuzumab en la leche y en las crías de ratones en período de lactancia. Se desconoce si alemtuzumab se excreta a la leche humana. No se puede excluir el riesgo para niños lactantes. Por tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante cada curso de tratamiento con LEMTRADA y durante 4 meses después de la última infusión de cada curso de tratamiento. No obstante, las ventajas de la inmunidad que confiere la leche materna pueden superar los riesgos de una posible exposición del lactante a alemtuzumab.

Fertilidad
No existen datos clínicos adecuados sobre seguridad sobre el efecto de LEMTRADA en la fertilidad. En un subestudio con 13 pacientes varones tratados con alemtuzumab (en tratamiento con 12 mg o 24 mg), no hubo evidencia de aspermia, azoospermia, recuento de espermatozoides sistemáticamente reducido, trastornos de la movilidad o un aumento de anomalías morfológicas del espermia. Se sabe que el CD52 está presente en los tejidos reproductivos humanos y de roedores. Los datos sobre animales han mostrado efectos en la fertilidad de ratones humanizados (ver sección 1, Datos preclínicos sobre seguridad), no obstante se desconoce si existe un posible impacto en la fertilidad humana durante el período de exposición, según los datos disponibles.

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada
No se han realizado estudios sobre los efectos de LEMTRADA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La mayoría de pacientes experimentan RAI que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con LEMTRADA. Algunas RAI (por ejemplo, mareo) podrían afectar de forma temporal a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas y se debe tener precaución hasta que se resuelvan.

4. INSTRUCCIONES NECESARIAS Y HABITUALES PARA UNA BUENA UTILIZACION, EN PARTICULAR:
Posología y forma de administración
El tratamiento con LEMTRADA debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM. Se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y la gestión puntual de las reacciones adversas más frecuentes, especialmente las infecciones y las enfermedades autoinmunes. Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas. A los pacientes tratados con LEMTRADA se les debe suministrar la Tarjeta de Paciente y la Guía para el Paciente, así como informarle acerca de los riesgos de LEMTRADA.

Posología
La dosis recomendada de LEMTRADA es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento.
- Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg)
- Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial de tratamiento.

Las dosis que no se administran no deben administrarse el mismo día que una dosis programada.

Seguimiento de los pacientes
Se recomienda una terapia de 2 cursos de tratamiento (ver posología) con un seguimiento de seguridad de los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta 48 meses después de la última perfusión (ver sección 3, Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pretratamiento
Los pacientes deben pre-tratarse con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de LEMTRADA en cada uno de los 3 primeros días de cualquier curso de tratamiento. En los ensayos clínicos, los pacientes fueron pre-tratados con 1,000 mg de metilprednisolona durante los 3 primeros días de cada curso de tratamiento con LEMTRADA.
De forma adicional, puede considerarse el pretratamiento con antihistamínicos y/o antiptiréticos antes de la administración de LEMTRADA.

Debe administrarse profilaxis oral para la infección por herpes a todos los pacientes desde el primer día de cada curso de tratamiento hasta, como mínimo, 1 mes después del tratamiento con LEMTRADA (ver también 'Infecciones' en la sección 3, Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los ensayos clínicos, se administró a los pacientes Aciclovir 200 mg dos veces al día o equivalente.

Pacientes de edad avanzada
Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes con edades superiores a 55 años. No se ha determinado si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal
No se ha realizado ningún estudio en pacientes que padezcan insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de LEMTRADA en niños con EM de 0 a 18 años de edad. No existe una recomendación de uso específica para alemtuzumab en niños de 0 a menos de 10 años para el tratamiento de la esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Forma farmacéutica y vía de administración
Concentrado para solución para infusión, administrado por vía intravenosa.
Forma de administración
LEMTRADA debe diluirse antes de la infusión. La solución diluida debe administrarse por infusión intravenosa durante un período de unas 4 horas. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver en esta sección precauciones de preparación y administración.

Sobredosis
En los ensayos clínicos controlados, dos pacientes con EM recibieron de forma accidental hasta 60 mg de LEMTRADA (es decir, la dosis total para el curso inicial de tratamiento) en una sola infusión y experimentaron reacciones graves (cefalea, erupción, además de hipotensión o taquicardia sinusal). Las dosis de LEMTRADA superiores a las producidas en los estudios clínicos pueden aumentar la intensidad y/o duración de las reacciones adversas asociadas a la perfusión o sus efectos inmunes. No se conoce un antídoto para la sobredosis de alemtuzumab. El tratamiento consiste en interrumpir la administración del medicamento y proporcionar tratamiento de apoyo.

Si olvidó que le administrasen Lemtrada®, por favor, póngase en contacto con su médico.
Si tiene alguna duda respecto al uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.
Precauciones de preparación y administración
Para administración intravenosa, extraer 1.2 ml de LEMTRADA del vial en una jeringa mediante una técnica aséptica. Inyectar en 100 ml de una solución para infusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o una solución para infusión de glucosa (5%). Este medicamento no debe diluirse con otros disolventes. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución. LEMTRADA no contiene conservantes antimicrobianos así que se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada. Se recomienda administrar el producto diluido de forma inmediata. Cada vial está destinado a un solo uso.

5. REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
En un análisis conjunto de estudios clínicos controlados, la población estuvo constituida por un total de 1.188 pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) tratados con LEMTRADA (12 mg o 24 mg) con un resultado de 2.363 pacientes-años de seguimiento de seguridad y un seguimiento medio de 24 meses. Las reacciones adversas más importantes son autoinmunidad (PTI, trastornos de tiroides, nefropatías, citopenias), RAI e infecciones. Se describen en la sección 3, Advertencias y precauciones especiales de empleo. Las reacciones adversas más frecuentes con LEMTRADA (en ≥20% de los pacientes) son erupción, cefalea, pirexia e infecciones del tracto respiratorio.

Tabla de las reacciones adversas
La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados hasta 24 meses de pacientes con EMRR tratados con LEMTRADA 12 mg/día durante 5 días consecutivos al inicio del estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio. Las reacciones adversas que se dieron en un ≥0,5% de los pacientes se incluyen por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en el estudio 1, 2 y 3 observadas en el ≥0,5% de los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Infecciones del tracto respiratorio inferior, herpes zóster, gastroenteritis, herpes oral, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído	Infección dental, herpes genital, onicomicosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia	Linfadenopatía	Púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia con disminución de hemoglobina, hematocrito disminuido
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas	
Trastornos endocrinos		Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad	Depresión
Trastornos del sistema Nervioso	Cefalea*	Recalca de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*	Alteración sensitiva, Hiperestesia
Trastornos oculares		Visión borrosa	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos		Taquicardia*, bradicardia, palpitaciones	
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, dolor orofaríngeo	Opresión en la garganta, hipo, irritación de garganta
Trastornos Gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, disfagia
Trastornos Hepatobiliares			Aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*, erupción*, prurito*	Erupción generalizada*, eritema, equimosis, alopecia, hiperhidrosis, acné	Ampollas, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia	

SCHAWKI!

SANOFI

Brand: LEMTRADA 12MG PERU LEAFLET

Category: LEAFLET
Argus Code: 000
Spec No: 612033
Supersedes: 00000

Ticket No: 481051
Date: 16-JUL-15
Issue No: 2
Operator: DR
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

Cyan Magenta Yellow Black
Green

612033

612033 - Lemtrada 12mg Peru Leaflet

Plant: HAVERHILL PHARMA
Packaging material code: 612033
Packaging material name: Lemtrada 12mg Peru Leaflet
Second packaging material code: 612033
VISTAlink folder number: 1507678
VISTAlink PDF version: 2

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)	17/07/2015 10:02:57
Market regulatory validation	Russbelt Aliaga (Peru (Genzyme) regulatory team)	28/07/2015 22:45:43
Plant ready to print	Jamie Byrom (Haverhill Packaging team)	29/07/2015 09:55:43