

LEMTRADA™

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-kilodalton (kD) y dos cadenas pesadas de polipéptidos 49-kD (H-C) unidas por 2 puentes de interdisulfuro (L-C)-(H-C) y dos puentes de interdisulfuro (H-C)-(H-C). Cada molécula también contiene un total de 12 puentes de disulfuro 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 hamster chino en un medio nutritivo. Alemtuzumab es una solución estéril, clara, incolora a ligeramente amarilla, concentrada (pH 7,0-7,4) para infusión.

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 1,0 mL de solución concentrada contiene 10 mg de alemtuzumab, 8,0 mg de cloruro de sodio, 1,15 mg de fosfato de sodio dibásico, 0,2 mg de cloruro de potasio, 0,2 mg de fosfato dihidrogenado de potasio, 0,0 mg de polisorbato 80, 0,0187 mg de edetato disódico dihidrato y agua para inyección.

1.5 Posología

1.5.1 Tipo

Concentrado para solución para infusión.

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 infusión.

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.

2 INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Lemtrada (Alemtuzumab) está indicada para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

2.2 Dosificación y método de administración

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

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo 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 primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

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 antiépticos, 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, *el* paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

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 tiroides o, raramente, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HA).

3.2.1.1 Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0,0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 meses) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/ año).

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 EM 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 6 (0,04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, entre los días 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 el uroanálisis 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 deficientes.

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 desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4,4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

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

3.2.1.5 Hepatitis Autoinmune (HA)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado.

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 sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron 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 presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transtoria con inicio a las 48 horas de la infusión de Lemtrada.

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 antiépticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antiépticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial clínico del paciente y que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. 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. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

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-1* [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, 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-1* incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, 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-1*. 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. La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

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 con estas infecciones preexistentes.

Se han notificado infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1* (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

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 antierpes 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 EM 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 con estas infecciones preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

3.2.4 Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

3.2.5 Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocéfálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial cervicocéfálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocéfálica (por ejemplo, vertebral, carotída) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocéfálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocéfálica.

3.2.6 Colecitistis aguda calculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis calculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda calculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda calculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda calculosa, evalúe y trate de inmediato.

3.2.7 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.

3.2.8 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 EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM 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.

3.2.9 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 (previa 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)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

3.2.10 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 EM. En un estudio clínico controlado de EM, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glitamer interrumplieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

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 farmacéuticas

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 sólo 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 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 tiroides (consulte la Sección 3.2.1.3 Trastornos de la tiroides) 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 fatales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroides 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 EM 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

Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente 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.

Información posterior a la comercialización con Lemtrada

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante la post-comercialización para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple.

Trastornos del sistema nervioso

Accidente cerebrovascular, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico e isquém

4.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideran 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 sobre EM 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 Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el 90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada *in vitro*. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab no hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

5 SOBREDOSIS

Dos pacientes con EM recibieron accidentalmente hasta 60 mg de Lemtrada (es decir, dosis total para el ciclo inicial de tratamiento) en una infusión única y experimentaron reacciones graves (dolor de cabeza, sarpullido y ya sea hipotensión o taquicardia sinusal). Las dosis de Lemtrada mayores que las probadas en estudios clínicos pueden aumentar la intensidad y/o la duración de las reacciones adversas asociadas a la infusión o sus efectos inmunes.

Manejo

No hay antídoto conocido para la sobredosis de alemtuzumab. El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y la terapia de apoyo.

6 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

No se han recibido informes sobre el abuso o la dependencia de Lemtrada por parte de pacientes.

7 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

7.1 Mecanismo de acción

Lemtrada se une a CD52, un antígeno de superficie celular presente en altos niveles en linfocitos T y B, y en niveles menores en células citotóxicas naturales, monocitos y macrófagos. Se detecta escaso o nulo CD52 en neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Lemtrada actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y lisis mediada por complemento después de la unión de la superficie celular a los linfocitos T y B.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual Lemtrada ejerce sus efectos terapéuticos en EM, pero puede involucrar la inmunomodulación a través de la depleción y la repoblación de linfocitos. La investigación indica que los efectos inmunomodulatorios potenciales en EM pueden incluir alteraciones en la cantidad, las proporciones y las propiedades de algunos subconjuntos de linfocitos después del tratamiento.

7.2 Farmacodinámica

Lemtrada depleta los linfocitos circulantes T y B después de cada ciclo de tratamiento con los valores observados más bajos que se obtienen 1 mes después de un ciclo de tratamiento. Con el tiempo, los linfocitos se reproducen, y las células B se recuperan por completo generalmente dentro de los 6 meses. Los recuentos de linfocitos T aumentan más lentamente hacia el nivel normal, pero en general no vuelven al nivel inicial hasta los 12 meses después del tratamiento. Aproximadamente el 40 % de los pacientes tuvo recuentos totales de linfocitos que alcanzaron el límite inferior normal (lower limit of normal, LLN) a los 6 meses después de cada ciclo de tratamiento y aproximadamente el 80 % de los pacientes tuvo recuentos totales de linfocitos que alcanzaron el LLN 12 meses después de cada ciclo de tratamiento. Lemtrada afecta a los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y las células citotóxicas naturales solo en forma pasajera.

Fertilidad en hombres

Datos en un grupo pequeño de pacientes hombres (N=13) en dos estudios clínicos sugieren que el tratamiento con alemtuzumab no tiene un impacto adverso en la calidad del esperma, la cantidad y la motilidad.

7.3 Farmacocinética

La farmacocinética de Lemtrada se evaluó en un total de 216 pacientes con RRMS que recibieron infusiones IV ya sea de 12 mg/día o 24 mg/día durante 5 días consecutivos, seguidas de 3 días consecutivos durante 12 meses después del ciclo inicial de tratamiento.

Las concentraciones séricas aumentaron con cada dosis consecutiva dentro de un ciclo de tratamiento, y las concentraciones más altas se observaron después de la última infusión de un ciclo de tratamiento. La administración de 12 mg/día resultó en una C_{máx} de 3.014 mg/ml en el día 5 del ciclo inicial del tratamiento y 2.276 mg/ml en el Día 3 del segundo ciclo de tratamiento. La semivida alfa fue de aproximadamente 2 días y fue comparable entre ciclos, lo que llevó a concentraciones séricas bajas o indetectables dentro de aproximadamente 30 días, después de cada ciclo de tratamiento.

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.

Durante los estudios de desarrollo pre-natal/postnatal en ratas hembras embarazadas hUCD52 transgénicas que recibieron Lemtrada en dosis de 3 o 10 mg/kg/día por vía IV (AUC 1 a 4 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 12 mg/día), no hubo diferencias estadística o biológicamente significativas en los valores de aprendizaje, actividad motora o en los parámetros de apareamiento y fertilidad evaluados en la generación F1 de ratones machos y hembras. La exposición a alemtuzumab durante los períodos de gestación y lactancia dio como resultado niveles alterados de linfocitos y subpoblaciones en ratones machos y hembras F1, así como respuestas reducidas de IgM y/o IgG en crías F1, pero la mayoría de las crías generaron respuestas de anticuerpos a la exposición del antígeno. La importancia toxicológica de estos hallazgos y cómo se relacionan con el desarrollo del sistema inmunológico en los seres humanos es incierta.

8.1.4 Estudios en lactancia

Las concentraciones de alemtuzumab en la leche de ratones de la generación F0 dosificados durante 5 días consecutivos con 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 8.990 ng/mL en el día 13 del post-parto. Las concentraciones séricas en ratones de la generación F0 y F1 dosificados durante 5 días consecutivos con 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 44.100 ng/mL y 66.500 ng/mL, respectivamente en el Día 13 del post-parto. Por lo tanto, los niveles séricos de alemtuzumab fueron similares en ratones lactantes y en crías en el día 13 del post-parto y fueron asociados con evidencia de actividad farmacológica (disminución en el recuento de linfocitos) en la descendencia.

9 ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de Lemtrada se evaluaron en 3 ensayos clínicos de comparación activa, aleatorizados, doble ciego, y un estudio de extensión no controlado, doble ciego en pacientes con EM. Los Estudios 1 y 2 (CAMMS32400507 y CAMMS323) inscribieron a pacientes con EM 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-1* 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 del empeoramiento de la discapacidad (EDD, EDD 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 EM (\geq 1 fármaco usado) fue de 35 meses en el grupo de 12 mg de Lemtrada; el 29 % había recibido \geq 2 terapias previas de EM.

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 se durante 2 años. Además, el tratamiento con

Lemtrada redujo significativamente el riesgo de EDD de 6 meses en un 42 % en comparación con IFNB-1* por vía se 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 mejoría en el puntaje de discapacidad, mientras que el puntaje medio de la EDSS para pacientes tratados con IFNB-1a por vía se 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 mejoramiento confirmado 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.

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

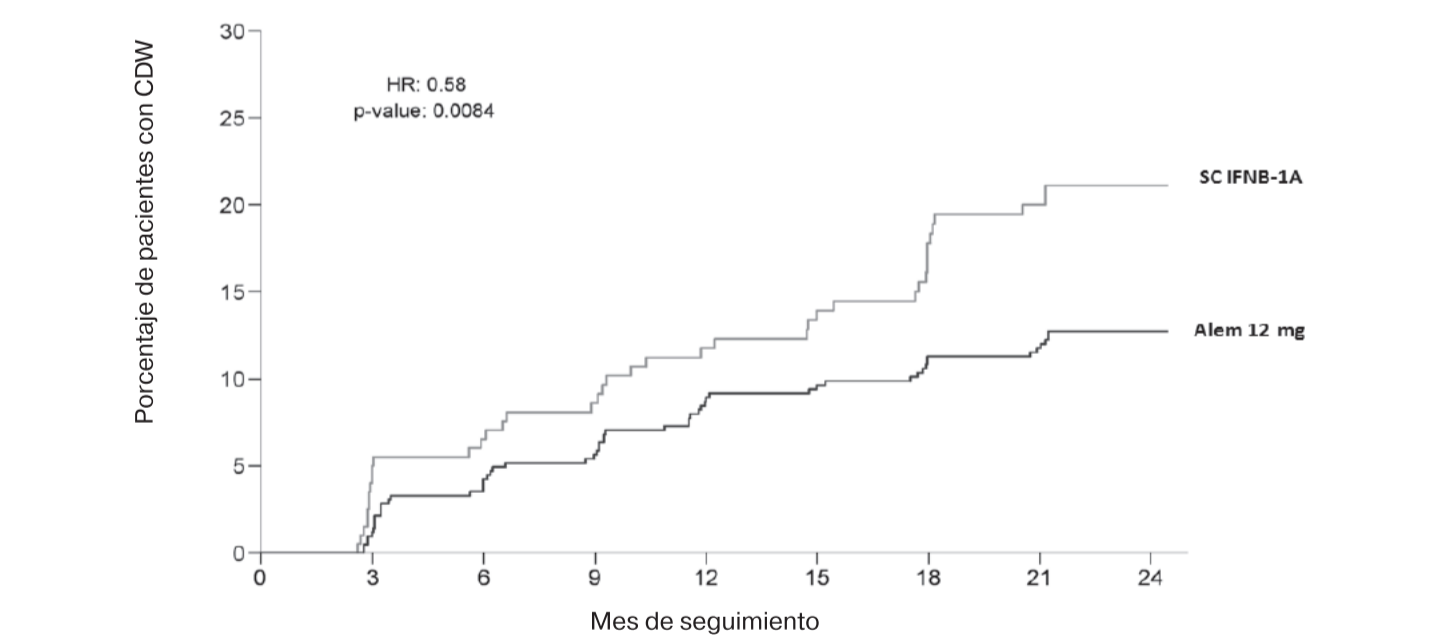


Tabla 2: Criterios de valoración clave clínicos y de RMN del Estudio 1

Criterio de valoración	LEMTRADA (N=426)	IFNB-1* por vía SC (N=202)
Criterios de valoración clínicos		
Tasa de recaída (criterio de valoración coprimario) ¹⁰¹		
ARR (IC del 95%)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Razón de las tasas (IC del 95%)	0,51 (0,39, 0,65)	
Valor p	<0,0001	
Discapacidad (CDWCW \geq 6 meses; criterio de valoración coprimario) ¹⁰²	12, 71 (9,89, 16,27)	21, 13 (15,95, 27,68)
Estimación de pacientes con CDW de CDW de 6 meses (IC del 95%)	0,58 (0,38, 0,87)	
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,0084	
Valor p		
Proporción de pacientes que están libres de recaída al año 2 (%) ¹⁰³	65,38 (60,65,69,70)	46,70 (39,53,53,54)
Estimación (IC del 95%)	<0,0001	
Valor p		
Cambio con respecto al inicio en la EDSS en el Año 2 ¹⁰⁴ (IC del 95%)	-0,17 (-0,29, -0,05)	0,24 (0,07, 0,41)
Valor p ¹⁰⁵	<0,0001	
Confirmación de la mejora de la discapacidad (CDI) ¹⁰⁶		
Estimación de pacientes con CDI 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 (%) ¹⁰⁷	-1,27	-1,23
Valor p	0,1371	
Pacientes con lesiones Y2 nuevas o en aumento hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁸	46,2 <0,0001	67,9
Valor p		
Pacientes con lesiones realizadas con gadolinio hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁹	18,5	34,2
Valor p	<0,0001	
Pacientes con lesiones T1 hipointensas nuevas hasta el Año 2 (%) ¹¹⁰	19,9	38,0

Valor p	<0,0001
Cambio de volumen Parénquima Cerebral desde el inicio hasta el Año 2 (%) ¹¹¹	-0,615
Valor p	0,121

Se presenta el cambio medio para la EDSS utilizando un modelo mixto para medidas repetidas. Se presenta el cambio medio para el volumen de la lesión RMN-T2 y la fracción parénquima cerebral.

CDW se definió como un aumento de al menos 1 punto en la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) de una puntuación de EDSS de línea de base \geq 1,0 (1,5 puntos de aumento para los pacientes con EDSS basal de 0) que se mantuvo durante 6 meses.

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-1*. 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 EM 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 estadística significativa entre los grupos de tratamiento en la EDD de 6 meses; 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

Criterio de valoración	LEMTRADA (N=376)	IFNB-1* por vía SC (N=187)
Criterios de valoración clínicos		
Tasa de recaída (criterio de valoración coprimario) ¹⁰¹		
ARR (IC del 95%)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)
Razón de las tasas (IC del 95%)	0,45 (0,32, 0,63)	
Valor p	<0,0001	
Discapacidad (CDWCW \geq 6 meses; criterio de valoración coprimario) ¹⁰²	8,00 (5,66, 11,24)	11,12 (7,32, 16,71)
Estimación de pacientes con CDW de CDW de 6 meses (IC del 95%)	0,70 (0,40, 1,23)	
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,2173	
Valor p		
Proporción de pacientes que están libres de recaída al año 2 (%) ¹⁰³ (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 2 ¹⁰⁴ (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 (%) ¹⁰⁵	-9,23 (-19,6, -0,2)	-6,5 (-20,7, 2,5)
Valor p	0,3080	
Pacientes con lesiones Y2 nuevas o en aumento hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁶	48,5	57,6
Valor p	0,3080	
Pacientes con lesiones realizadas con gadolinio hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁷	15,4	27,0
Valor p	0,0008	
Pacientes con lesiones T1 hipointensas nuevas hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁸	24,0	31,4
Valor p	0,0545	
Cambio de fracción Parénquima Cerebral desde el inicio hasta el Año 2 (%) ¹⁰⁹	-0,867	-1,488
Valor p	<0,0001	

Se presenta el cambio medio para la EDSS utilizando un modelo mixto para medidas repetidas. Se presenta el cambio medio para el volumen de la lesión RMN-T2 y la fracción parénquima cerebral.

CDW se definió como un aumento de al menos 1 punto en la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) de una puntuación de EDSS de línea de base \geq 1,0 (1,5 puntos de aumento para los pacientes con EDSS basal de 0) que se mantuvo durante 6 meses.

El Estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con RRMS durante 3 años. Los pacientes tuvieron un EDSS de 0-3,0, al menos 2 episodios clínicos de EM en los 2 años previos y 1 lesión realizada con gadolinio cuando ingresaron al estudio. Los pacientes fueron tratados con 12 mg/día (N=108) 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 44mcg de IFNB-1* por vía SC (N=107) administrado 3 veces por semana durante 3 años. Cuarenta y seis pacientes recibieron un tercer ciclo de tratamiento planeado 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 EDD 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-1* por vía SC.

Eficacia a Largo plazo

El estudio 4 provee datos de eficacia por encima de 6 años desde el comienzo de los estudios 1 y 2. De pacientes tratados con Lemtrada 12mg en los estudios 1 y 2, el 91,8% ingresó al estudio 4.

La Tabla 4 presenta los resultados MRI y clínicos clave del estudio 4 para pacientes tratados con Lemtrada 12mg en los de los estudios 1 y 2.

Tabla 4- desenlaces finales Clínicos y MRI a partir de los datos en el estudio 4 para pacientes tratados con Lemtrada 12mg en los estudios 1 y 2.

Tabla 4 – Criterios de valoración clave clínicos y RMN de los datos del estudio 4 para Lemtrada 12 mg en pacientes de los estudios 1 y 2.

	Pacientes de estudio 1 en estudio 4	Pacientes de estudio 2 en estudio 4
Desenlaces clínicos		
Tasa anualizada de recaída (TAR) Rango, años individuales 3-6	0.12-0.19	0.16-0.24
Pacientes libres de recaída Rango, años individuales 3-6	83.2% - 88.3%	78.9% - 86.1%
Discapacidad (empeoramiento de la discapacidad confirmado (EDC)) Pacientes con 6 meses de EDC, años acumulados 0-6 (95% CI)	22.3% (18.3%, 27.1%)	29.7% (25.4%, 34.5%)
Cambio a partir de la línea base en EDSS ¹ Rango, años individuales 3-6	-0.08-0.09	-0.02-0.18
Desenlaces MRI		
Pacientes con nueva o ampliación de las lesiones T2, % Rango, años individuales 3-6	27.4%-33.2%	29.8%-33.0%
Cambio a partir de la línea base en EDSS Rango, años individuales 3-6	9.4%-13.3%	10.0%- 13.5%
Cambio a partir de la línea base en EDSS Rango, años individuales 3-6	-0.7%-1.5%	-0.6%-0.5
Cambio a partir de la línea base en EDSS Rango, años individuales 3-6	-0.19%- -0.17%	-0.19% - -0.09%

¹ EDC fue definido como un incremento de al menos un punto en la escala Expandida de discapacidad (EDSS)

² Estimado usando un modelo mixto para medidas repetidas.

La TAR de los pacientes tratados originalmente con Lemtrada se mantuvo baja a lo largo del estudio (Tabla 4), con un alto porcentaje de pacientes sin recaída en cada año de seguimiento. La mayoría de los pacientes nunca experimentaron un empeoramiento confirmado de la discapacidad. Las puntuaciones medias de discapacidad fueron estables o mejoraron en la mayoría de los años. A lo largo de 6 años desde el primer tratamiento con Lemtrada, el 32,7% y el 42,5% de los pacientes de los Estudios 1 y 2, respectivamente, alcanzaron el CDI. Los pacientes también continuaron mostrando un bajo riesgo de formar nuevas lesiones T2 o lesiones realizadas con gadolinio en cada año de seguimiento. El volumen de las lesiones T2 permaneció más bajo durante el período de seguimiento que antes del tratamiento inicial con Lemtrada (variación porcentual media en el Año 6: -8,5 y -0,1 para las poblaciones del Estudio 1 y 2, respectivamente), con solo pequeños cambios de un año a otro. La variación porcentual anual media (reducción) en la fracción parénquima cerebral fue menor durante el período de extensión que en los estudios anteriores. Aproximadamente la mitad (51,2%) de los pacientes tratados inicialmente con 12 mg/día de Lemtrada en el Estudio 1 o 2 que se inscribieron en el Estudio 4 habían recibido solo los 2 ciclos iniciales de Lemtrada y ningún otro tratamiento modificador de la enfermedad durante los 6 años de seguimiento.

Estos resultados demuestran la eficacia duradera de Lemtrada para reducir el riesgo de recaída de la EM, suprimir la formación de nuevas lesiones de EM, disminuir la pérdida de volumen cerebral (atrofia) y empeoramiento de la discapacidad en ausencia de tratamiento continuo.

Tratamiento adicional según sea necesario

En el estudio 4, el 40% de los pacientes tratados inicialmente con 12 mg/día de Lemtrada en el estudio 1 o 2 recibieron ciclos adicionales con evidencia documentada de actividad de la enfermedad de la EM (recaída y/o RMN) y la decisión del médico tratante de volver a aplicar el tratamiento. Los ciclos adicionales de Lemtrada se administraron a 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) al menos 12 meses después del curso de tratamiento anterior. Los resultados de eficacia en estos pacientes, por ciclo de tratamiento, se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5 – Criterios de valoración de eficacia clave, antes y después de un ciclo de tratamiento adicional en el Estudio 4 para pacientes que primero recibieron 12 mg de Lemtrada en los Estudios 1 y 2 (Población agrupada)

	Ciclo 3 (N=321)	Ciclo 4 (N=120)		
Tiempo medio para cumplir con los criterios de retratamiento, en años desde el último ciclo previo (SD)	2,4 (1,34)	2,1 (1,13)		
Criterios de valoración clínicos	Año previo al ciclo 3	Año posterior al ciclo 3	Año previo al ciclo 4	Año posterior al ciclo 4
Tasa de recaída				
Tasa de recaída anualizada (ARR) (IC del 95%)	0.79 (0.73, 0.87)	0.18 (0.14, 0.24)	0.83 (0.73,0.95)	0.25 (0.17, 0.36)
Puntuaciones de EDSS observadas; media (SD)	2.89 (1.514)	2.69 (1.628)	3.39 (1.533)	2.97 (1.694)
Criterios de valoración MRI				
Pacientes con lesiones realizadas con gadolinio.	32.2%	11.9%	33.3%	18.9%
Pacientes con lesiones nuevas o T2 crecientes.	50.8%	35.9%	49.6%	35.8%

La tasa de recaída, la actividad de MRI y la puntuación media de la EDSS mejoraron en el año, luego de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento con Lemtrada en comparación con los resultados del año anterior (Tabla 5).

Estos datos demuestran que los pacientes con actividad de la enfermedad de EM después de un ciclo de tratamiento previo con Lemtrada pueden lograr una mejoría clínica en las medidas clínicas y de RMN (reducción de ARR, disminución de lesiones y estabilización de la discapacidad) después de ciclos adicionales de tratamiento con Lemtrada.

Los beneficios y riesgos de 5 o más ciclos de tratamiento no se han establecido completamente, pero los resultados sugieren que el perfil de seguridad no cambia con ciclos adicionales. Si se deben administrar ciclos de tratamiento adicionales, deben administrarse al menos 12 meses después del ciclo previo.

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 viales de alemtuzumab deben almacenarse dentro de un rango de temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F). 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 y 8 °C). El producto diluido de alemtuzumab debe prepararse usando técnicas asépticas. El producto diluido de alemtuzumab debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la dilución. Protéjase de la luz. Los viales del fármaco parcialmente usados, no usados o dañados deben desecharse de acuerdo con las políticas institucionales.

10.4 Vida útil

La vida útil se encuentra en el empaque.

El producto diluido debe usarse dentro