

▼ **LEMTRADA®**
(alemtuzumab)

Guía dirigida al profesional sanitario

Información importante de seguridad

**Información sobre prevención de riesgos acordada
con la Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2023**

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

Contenidos

7-9

Información sobre esta guía

12-22

Principales riesgos asociados al uso de alemtuzumab

26-27

Resumen de la monitorización de alemtuzumab

30-31

Otra información de utilidad



Información sobre esta guía



INFORMACIÓN SOBRE ESTA GUÍA

Este material informativo está destinado a los profesionales sanitarios que inician y supervisan el tratamiento con alemtuzumab, con el objetivo de facilitar el manejo de los posibles riesgos asociados a su uso.

Contiene:

1. Una descripción de las reacciones adversas más importantes asociadas al uso de alemtuzumab que pueden ocurrir próximas o posteriores a la perfusión:

Infecciones graves

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Reacciones adversas asociadas temporalmente a la perfusión, durante o poco después de la perfusión

- Isquemia e infarto de miocardio, hemorragia alveolar pulmonar, accidente cerebrovascular hemorrágico (ictus), disección arterial cervicocéfálica y trombocitopenia.

Acontecimientos autoinmunes tardíos

- Trastornos tiroideos.
- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI).
- Nefropatías, incluida la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG).
- Hepatitis autoinmune.
- Linfocitosis hemofagocítica (LHH).
- Hemofilia A adquirida.
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).
- Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA).
- Encefalitis autoinmune.

2. Recomendaciones sobre cómo minimizar estos posibles riesgos mediante una selección adecuada de pacientes, asesoramiento, monitorización y manejo del paciente.

También se ha elaborado una **lista de comprobación** o *checklist* para el profesional sanitario que debe utilizar en el momento de prescribir alemtuzumab por primera vez y en las visitas de seguimiento del paciente.

Por otro lado, se facilitan los siguientes materiales informativos para el paciente: una **Guía del paciente** y una **Tarjeta de información para el paciente (TIP)**. Entregue ambos documentos a sus pacientes y revíselos con ellos.

- **Guía para el paciente:** Su objetivo es informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados a los posibles acontecimientos adversos así como sobre la necesidad de buscar atención médica de inmediato en caso de que se produzcan. También se recuerda la necesidad de realizar las pruebas programadas durante su tratamiento.
- **Tarjeta de información para el paciente (TIP):** El paciente (o los cuidadores, cuando proceda) deberá llevar consigo esta tarjeta en todo momento y mostrarla a cualquier profesional sanitario que le trate.

Lea esta guía con detenimiento junto con la Ficha Técnica de alemtuzumab (disponible en el Centro de Información Online de medicamentos: CIMA: <https://cima.aemps.es/>)

Con el fin de minimizar los posibles riesgos y efectos adversos de alemtuzumab, los médicos prescriptores y los pacientes deben comprometerse a un mínimo de 48 meses (4 años) de seguimiento después de la última perfusión de alemtuzumab.

Es importante que los pacientes entiendan que deben continuar con la monitorización, incluso si se sienten bien y la EM está bien controlada.

Una colaboración estrecha con su paciente, sumado a la revisión conjunta del material informativo destinado al paciente, les ayudará a cumplir con la realización de las pruebas periódicas, a identificar e informar de los síntomas a tiempo, y por tanto, a recibir el tratamiento adecuado de inmediato si fuera necesario.

Anime al paciente a que lleve consigo la TIP en todo momento. El paciente debe mostrar la tarjeta a cualquier profesional sanitario que le trate por cualquier motivo, y especialmente en caso de urgencia médica.

Principales riesgos asociados al uso de alemtuzumab



El tratamiento con alemtuzumab solo se debe iniciar y supervisar por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple en un hospital con fácil acceso a cuidados intensivos.

La información que se describe a continuación no incluye todos los riesgos. Consulte el perfil completo de seguridad en la ficha técnica disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/>

1. Infecciones graves

El uso de alemtuzumab está asociado al riesgo de padecer infecciones graves que pueden ocurrir en las semanas siguientes al tratamiento, pero pueden aparecer también años después. Con el fin de minimizar el riesgo de infecciones graves, es importante:

- Retrasar el inicio del tratamiento si hay infección activa hasta su completa resolución.
- Realizar una prueba de detección de VIH, evaluar el riesgo de infección activa o inactiva ("latente") de la tuberculosis de acuerdo con las pautas locales y realizar una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus de la hepatitis C (VHC).
- Realizar en las mujeres una prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH) y repetirla una vez al año. Considerar la vacunación antes de iniciar el tratamiento.
- Completar el calendario de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento. La capacidad de generar una respuesta inmune a las vacunas tras la administración de alemtuzumab no se ha evaluado.
- Antes de iniciar el tratamiento, considerar la evaluación del estado serológico inmunológico en cuanto a citomegalovirus (CMV) según las pautas locales.
- Recomendar una dieta adecuada para la prevención de la listeriosis dos semanas antes, durante y al menos un mes después del tratamiento. Para ello, los pacientes tratados con alemtuzumab deberán evitar la ingestión de carnes crudas o poco hechas, quesos frescos y productos lácteos no pasteurizados dos semanas antes, durante y al menos un mes después de la perfusión.
- La profilaxis para el herpes debe iniciarse el día 1 del tratamiento y continuarse durante al menos 1 mes después de cada curso de tratamiento.
- Evitar tratamientos concomitantes con otros agentes inmunomoduladores.

2. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP (incluidos casos fatales) en pacientes después del tratamiento con alemtuzumab. Los pacientes tratados con alemtuzumab deben ser monitorizados para detectar cualquier signo indicativo de LMP.

Previo al inicio y a la readministración del tratamiento con alemtuzumab, se debe realizar una resonancia magnética y así evaluar los signos que podrían relacionarse con LMP. Se deben realizar evaluaciones adicionales, incluidas pruebas en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus John Cunningham (JC) y repetir las evaluaciones neurológicas, según corresponda.

Se debe vigilar la aparición de cualquier síntoma o signo de disfunción neurológica así como cualquier empeoramiento de los preexistentes, puesto que podría indicar la presencia de LMP.

Vigile al paciente mientras esté en tratamiento con alemtuzumab. En concreto signos y síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no advertir - por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos.

Se debe evaluar de inmediato a los pacientes para determinar si los síntomas son sugestivos de alteración neurológica, y si estos síntomas pueden ser indicativos de LMP.

Informe al paciente y a los cuidadores sobre los principales signos o síntomas en relación con LMP (confusión, pérdida de memoria, problemas de concentración, pérdida de equilibrio, cambios en la forma de caminar o hablar, pérdida de fuerza o debilidad en alguna parte del cuerpo, visión borrosa o pérdida de visión) y la necesidad de solicitar asistencia sanitaria en caso de aparición.

3. Reacciones graves asociadas temporalmente a la perfusión de alemtuzumab

Se han observado casos graves de reacciones adversas asociadas temporalmente con la perfusión, a veces con resultado fatal. En la mayoría de los casos, el tiempo de aparición fue en los días 1 a 3 de la perfusión de alemtuzumab, aunque se han detectado casos de estas reacciones graves semanas después de la administración del tratamiento. Estos acontecimientos adversos incluyeron:

- Isquemia miocárdica y/o infarto de miocardio.
- Hemorragia alveolar pulmonar.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico (ictus).
- Disección arterial cervicocéfálica.
- Trombocitopenia (afecta a < 1 de cada 10 pacientes).

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las constantes vitales, incluida la frecuencia cardíaca o la presión arterial, o que desarrollen de forma repentina alguno de los síntomas característicos de las enfermedades arriba mencionadas (dolor de pecho, disnea repentina y severa, tos con sangre, cefalea repentina severa, parálisis facial, debilidad en un lado del cuerpo, dificultad para hablar, dolor de cuello, sangrado fácil de las membranas mucosas, petequias), deben buscar atención médica de inmediato.

4. Reacciones adversas autoinmunes de aparición tardía

El uso de alemtuzumab está asociado con el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes que pueden ocurrir con un retraso de meses o de años después de la perfusión, incluidos:

- Trastornos tiroideos.
- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI).
- Nefropatías, incluida la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (enfermedad por anticuerpos anti-MBG).
- Hepatitis autoinmune.
- Linfocitosis hemofagocítica (LHH).
- Hemofilia A adquirida.
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).
- Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) (incidencia desconocida)
- Encefalitis autoinmune (afecta a < 1 de cada 100 pacientes)

Estos acontecimientos pueden ser graves y, en algunos casos, pueden producirse transcurrido el periodo de monitorización de 48 meses tras la última perfusión.

Es importante monitorizar los valores de las pruebas de laboratorio y vigilar la aparición de signos y síntomas.

4.1. Trastornos tiroideos

Durante los ensayos clínicos, se observaron trastornos tiroideos autoinmunes incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo. Los trastornos tiroideos fueron muy frecuentes durante los ensayos clínicos y la mayoría fueron de intensidad leve a moderada. Algunos de estos casos fueron transitorios y no requirieron tratamiento. La mayoría de los acontecimientos relacionados con la tiroides fueron controlados con tratamiento médico convencional; sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

Es importante hacer saber al paciente que, dependiendo de la afección tiroidea, puede necesitar un tratamiento para toda la vida.

Monitorización:

- **Las pruebas de función tiroidea**, como los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), se deben obtener:
 - **Antes del inicio del tratamiento.**
 - **Trimestralmente, durante al menos 48 meses después de la última perfusión.**
- Además, se deben controlar los **signos y síntomas de trastornos tiroideos.**

La enfermedad tiroidea supone un riesgo especial en mujeres que se quedan embarazadas. La enfermedad tiroidea no tratada puede provocar abortos o daños en el feto y en el bebé recién nacido. Se debe tener especial cuidado en madres con la enfermedad de Graves, ya que los anticuerpos receptores de la hormona estimulante del tiroides se pueden transmitir al feto en desarrollo o causar una enfermedad de Graves neonatal transitoria.

4.2. Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

La PTI es un trastorno autoinmune normalmente asociado a anticuerpos antiplaquetarios.

Los síntomas de PTI pueden incluir (entre otros):

- Facilidad para sufrir hematomas, petequias.
- Facilidad para el sangrado.
- Sangrado menstrual más intenso de lo normal o irregular.

Estos signos clínicos de PTI pueden manifestarse o no antes de que se desarrolle una hemorragia grave. También es común observar signos y síntomas de PTI poco después de un recuento normal de plaquetas. La PTI puede producirse hasta varios años después de la última perfusión.

Monitorización:

- Se debe realizar un **recuento sanguíneo completo** con fórmula leucocitaria completa:
 - Antes del **inicio del tratamiento.**
 - **Mensualmente** hasta al menos 48 meses después de la última perfusión.

- Síntomas clínicos de PTI:
 - Reconocimiento del paciente.
 - Informe al paciente sobre cómo reconocer los síntomas relacionados con la PTI y haga hincapié en la necesidad de permanecer atento.
- Informe al paciente sobre la importancia de cumplir con el control mensual de analíticas sanguíneas desde el inicio del tratamiento y durante al menos 48 meses después de su última perfusión.
- Si sospecha de PTI, se debe iniciar inmediatamente una intervención médica adecuada que incluya la derivación inmediata a un hematólogo. La hemorragia grave o generalizada es potencialmente mortal y requiere atención médica de inmediato.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con la reinstauración de alemtuzumab después de la aparición de la PTI.

4.3. Nefropatías, incluida la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)

Se han notificado casos de nefropatías, incluida la enfermedad por anticuerpos anti-MBG, tras el tratamiento con alemtuzumab. Normalmente ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última perfusión.

Las manifestaciones clínicas de las nefropatías pueden incluir:

- Elevación de la creatinina sérica.
- Hematuria.
- Proteinuria.
- Puede producirse hemorragia alveolar con la enfermedad anti-MBG (síndrome de Goodpasture), manifestada como hemoptisis.

Monitorización:

Dado que los pacientes pueden ser asintomáticos, es importante que se realicen analíticas periódicamente hasta al menos 48 meses después de la última perfusión de alemtuzumab:

- **Los niveles de creatinina sérica** se deben obtener:
 - **Antes del inicio del tratamiento.**

- **Mensualmente después de iniciar el tratamiento.**

- **El análisis de orina** con microscopía se debe realizar:

- **Antes del inicio del tratamiento.**

- **Mensualmente hasta 48 meses después de la última perfusión.** A la hora de programar el análisis de orina, tenga en cuenta si las mujeres tienen la menstruación para evitar falsos positivos.

- Después de los 48 meses del inicio del tratamiento, se deben realizar pruebas en el caso de que se sospeche de una nefropatía.

- La observación de cambios clínicamente significativos en relación al nivel basal de creatinina sérica o la aparición de hematuria sin causa aparente y/o proteinuria, requiere una rápida evaluación adicional inmediata además de la derivación a un nefrólogo. La detección y el tratamiento tempranos de las nefropatías pueden reducir el riesgo de resultados desfavorables.

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG supone una amenaza para la vida si no se trata y, por tanto, requiere atención inmediata. Si no se inicia un tratamiento con celeridad, los pacientes pueden desarrollar rápidamente un fallo renal, necesitando diálisis y/o trasplante, y podría provocar la muerte.

4.4. Hepatitis autoinmune (HAI)

Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con alemtuzumab.

Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas relacionados con daño hepático.

Signos y/o síntomas indicativos de daño hepático:

- Hígado agrandado.
- Angiomas aracniformes.
- Ascitis.
- Náuseas inexplicables, vómitos.
- Dolor abdominal y/o hinchazón.
- Dolor en las articulaciones.
- Fatiga.

- Anorexia.
- Ictericia y/u orina oscura.

Si un paciente desarrolla estos signos o síntomas se debe considerar la hepatitis autoinmune en el diagnóstico diferencial.

Monitorización:

- Realizar **pruebas de la función hepática:**
 - **Antes del tratamiento inicial.**
 - **Mensualmente** hasta al menos 48 meses después de la última perfusión.

4.5. Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Este síndrome inflamatorio sistémico grave está asociado a altas tasas de mortalidad si no se detecta y se trata de forma temprana.

Entre los signos y síntomas característicos de la LHH se encuentran:

- Fiebre alta y no remitente.
- Erupción cutánea.
- Hepatoesplenomegalia.
- Pancitopenias.
- Linfadenopatía.

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles síntomas de LHH. Considere derivar a sus pacientes a un especialista si se sospecha de LHH.

4.6. Hemofilia A adquirida

Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos y síntomas relacionados con la hemofilia A adquirida.

El paciente debe buscar atención médica de inmediato en caso de presentar signos o síntomas de hemorragia inexplicable y excesiva por

cortes o lesiones o después de una intervención quirúrgica o dental, en el caso de aparecer hematomas grandes o profundos, hemorragia inusual después de vacunarse, dolor o hinchazón en las articulaciones, hematuria o heces sanguinolentas.

4.7. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Se han notificado casos de PTT tras el tratamiento con alemtuzumab. La PTT es una condición grave que puede ser fatal y que requiere evaluación urgente y tratamiento rápido.

Entre los signos y síntomas característicos se encuentran:

- Trombocitopenia.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Secuelas neurológicas.
- Fiebre.
- Insuficiencia renal.

Está asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de forma temprana.

Monitorización:

- Se debe realizar un **recuento sanguíneo completo** con fórmula leucocitaria completa:
 - Antes del **inicio del tratamiento y**
 - **Mensualmente** hasta al menos 48 meses después de la última perfusión.
- En caso de sospecha de PTT, se debe obtener un recuento de plaquetas inmediatamente. Si se confirma el diagnóstico se deberá iniciar inmediatamente una intervención médica adecuada que incluya la derivación inmediata a un hematólogo. La PTT es potencialmente mortal y requiere atención médica de inmediato.

4.8 Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) (incidencia desconocida)

Durante el uso en la poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad de Still de inicio en el adulto en pacientes tratados con alemtuzumab.

ESIA es una condición inflamatoria rara que requiere evaluación y tratamiento urgentes.

Los pacientes con ESIA pueden tener una combinación de los siguientes signos y síntomas:

- Picos de fiebre (>39°C).
- Artritis o artralgia.
- Exantema.
- Odinofagia.
- Adenopatía.
- Leucocitosis en ausencia de infecciones.
- Tumores malignos.
- Otras afecciones reumáticas.

Considere la interrupción o suspensión del tratamiento con alemtuzumab si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Monitorización:

- Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas asociados con ESIA para que puedan autocontrolarse después de la infusión.

Manejo:

- Considere derivación a un especialista para diagnóstico y tratamiento.

4.9 Encefalitis autoinmune (afecta a < 1 de cada 100 pacientes)

Se han notificado casos de encefalitis autoinmune en pacientes tratados con alemtuzumab.

La encefalitis autoinmune se caracteriza por un inicio subagudo (con progresión rápida durante meses) de deterioro de la memoria, trastornos del comportamiento, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos, generalmente en combinación con nuevos hallazgos neurológicos focales y convulsiones.

Los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune se deben someter a pruebas de neuroimagen (RM), EEG, punción lumbar y pruebas serológicas para biomarcadores apropiados (p.ej. autoanticuerpos neuronales) para confirmar el diagnóstico y excluir etiologías alternativas.

Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas asociados con la encefalitis autoinmune para que puedan autocontrolarse después de la infusión.

Manejo:

- Considere derivación a un especialista para diagnóstico y tratamiento.

Resumen de la monitorización de alemtuzumab



Tabla 1 – Recomendaciones de prevención y monitorización entorno a la perfusión

	Antes de la perfusión	Durante la perfusión	Después de la perfusión
ECG, constantes vitales, incluyendo frecuencia cardíaca y PA	<ul style="list-style-type: none"> • Obtener las constantes vitales basales, incluidas la frecuencia cardíaca y la presión arterial • ECG basal 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar un seguimiento frecuente de la frecuencia cardíaca, la PA y el estado clínico general, al menos cada hora • Interrumpir la perfusión si el paciente muestra signos y/o síntomas clínicos indicativos de desarrollo de un acontecimiento adverso grave 	
Recuento de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas basal 		<ul style="list-style-type: none"> • Obtener el recuento de plaquetas inmediatamente después de la perfusión el día 3 y el día 5 del primer ciclo, y el día 3 en los siguientes ciclos
Observación			<ul style="list-style-type: none"> • Observación al menos durante 2 horas. Los pacientes que muestren síntomas clínicos de acontecimiento adverso grave, deberán monitorizarse estrechamente hasta la completa resolución de los síntomas

PA = presión arterial; ECG = electrocardiograma

Tabla 2 – Resumen de la monitorización de Alemtuzumab

	Antes de la perfusión	Mensualmente	Trimestralmente
		Durante al menos 48 meses	
Monitorización	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función tiroidea, incluidos los niveles de TSH • Recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa • Creatinina sérica • Análisis de orina con microscopía • Transaminasas séricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa • Creatinina sérica • Análisis de orina con microscopía • Transaminasas séricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función tiroidea, incluidos los niveles de TSH

TSH = hormona estimulante del tiroides

Otra información de utilidad



Embarazo y anticoncepción

Aunque se disponen de pocos datos sobre el uso de alemtuzumab en mujeres embarazadas, este principio activo puede traspasar la barrera placentaria y ser un riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando se administre alemtuzumab y durante al menos 4 meses después de cada ciclo de tratamiento.

Lactancia

Es posible que alemtuzumab se excrete a través de la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia materna durante cada ciclo de tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última perfusión.

Vacunas

Dado que no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas después del tratamiento con alemtuzumab, no se deben administrar vacunas vivas a pacientes que hayan sido tratados recientemente con alemtuzumab.

Se recomienda que los pacientes estén al día de sus vacunas (de acuerdo con los requisitos locales) al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con alemtuzumab.

Considere la vacunación contra el virus de la varicela-zóster (VVZ) en pacientes con anticuerpos negativos para VVZ antes del tratamiento con alemtuzumab.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Notas

Lined area for notes with horizontal dashed lines.

sanofi