

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutriente.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por perfusión; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Concentrado transparente, de incoloro a ligeramente amarillento con pH 7,0 - 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LEMTRADA está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (ver sección 4.4 y 5.1).

4.2 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 esclerosis múltiple (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 informarles acerca de los riesgos de LEMTRADA (ver también Prospecto).

Posología

La dosis recomendada de alemtuzumab es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 ciclos de tratamiento inicial, con hasta 2 ciclos adicionales de tratamiento, si fuera necesario.

Tratamiento inicial de 2 ciclos:

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg)

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

Se pueden considerar hasta dos ciclos adicionales de tratamiento, si fuera necesario (ver sección 5.1):

- Tercer o cuarto ciclo: 12 mg/día en 3 días consecutivos (dosis total 36 mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento anterior en pacientes con EM con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (ver sección 5.1).

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

Seguimiento de los pacientes

Se recomienda una terapia de 2 ciclos de tratamiento inicial con hasta 2 ciclos adicionales de tratamiento si fuera necesario (ver posología) con un seguimiento de seguridad de los pacientes desde el inicio del primer ciclo de tratamiento hasta 48 meses después de la última perfusión del segundo ciclo de tratamiento. Si se administrara un tercer o cuarto ciclo adicional, continúe con el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última perfusión (ver sección 4.4).

Tratamiento previo

Los pacientes se deben tratar inmediatamente antes de la administración de LEMTRADA con corticosteroides, en cada uno de los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En los ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con LEMTRADA.

Se puede considerar el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos 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 ciclo de tratamiento hasta, como mínimo, 1 mes después del tratamiento con LEMTRADA (ver también 'Infecciones' en la sección 4.4). En los ensayos clínicos, se administró a los pacientes aciclovir 200 mg dos veces al día o equivalente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes con edades superiores a 61 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 de administración

LEMTRADA se debe diluir antes de la perfusión. La solución diluida se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo de unas 4 horas.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de LEMTRADA en pacientes con formas no activas de la enfermedad o en aquellos que estén estables con su tratamiento actual.

A los pacientes tratados con LEMTRADA se les debe suministrar el prospecto, la Tarjeta de Paciente y la Guía para el Paciente. Antes del tratamiento se debe informar al paciente de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento desde el inicio del tratamiento de LEMTRADA hasta pasados 48 meses de la administración del segundo ciclo de tratamiento. Si se administrara un ciclo adicional, se debe continuar con el seguimiento hasta 48 meses después de la última perfusión.

Autoinmunidad

El tratamiento puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de enfermedades de origen autoinmune incluyendo: púrpura trombocitopénica inmune (PTI), trastornos de tiroides o, raramente, nefropatías (por ejemplo, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular), y hepatitis autoinmune (HAI). Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedades autoinmunes previas distintas de la EM, aunque los datos disponibles sugieren que no se produce un empeoramiento de las enfermedades autoinmunes preexistentes tras el tratamiento con LEMTRADA.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Se han observado casos graves de PTI en 12 pacientes (1%) tratados en ensayos clínicos controlados en EM (correspondiente a una tasa anualizada de 4,7 acontecimientos/1.000 pacientes año). Se han observado 12 acontecimientos graves adicionales de PTI a lo largo de un seguimiento medio de 6,1 años (máximo 12 años) correspondiente con una tasa anualizada acumulada de 2,8 acontecimientos/ 1.000 pacientes año. Un paciente desarrolló PTI que no se detectó antes de la implementación de los requisitos de controles sanguíneos mensuales y falleció de hemorragia intracerebral. En el 79,5% de los casos, la aparición de PTI ocurrió dentro de los 4 años de la primera administración. Sin embargo, en algunos casos la PTI se desarrolló años después. Los síntomas de PTI pueden incluir (pero sin limitarse a) tendencia a la formación de hematomas, petequias, sangrado mucocutáneo espontáneo (por ejemplo, epistaxis, hemoptisis), sangrado menstrual irregular o más abundante de lo normal. La hemoptisis puede ser también indicativa de enfermedad anti-MBG (ver a continuación) y se debe realizar un diagnóstico diferencial adecuado. Recuerde al paciente que debe estar alerta ante cualquier síntoma que pueda experimentar y que debe buscar consejo médico en caso de duda.

Antes de iniciar el tratamiento se deben realizar recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria completa y a partir de entonces a intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última perfusión. Después de este periodo, las pruebas se deben realizar en base a los hallazgos clínicos sugestivos de PTI. Si se sospecha de PTI, se debe realizar un recuento sanguíneo completo de forma inmediata.

Si se confirma la aparición de PTI, se debe iniciar rápidamente una intervención médica adecuada, que incluya la consulta inmediata a un especialista. Los datos de los ensayos clínicos de EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitorización hematológica y la información sobre los signos y síntomas de la PTI han llevado a la detección y el tratamiento tempranos de la PTI, consiguiendo que la mayoría de los casos respondan al tratamiento médico de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado a la reinstauración del tratamiento con LEMTRADA después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se observaron nefropatías, incluida enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), en 6 pacientes (0,4%) en los ensayos clínicos en EM a lo largo de un seguimiento medio de 6,1 años (máximo 12 años) y, normalmente, ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última administración de LEMTRADA. En los ensayos clínicos, hubo dos casos de enfermedad anti-MBG. Ambos casos fueron graves, se identificaron pronto en los controles clínicos y de laboratorio y respondieron bien al tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir una elevación de la creatinina en suero, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en los ensayos clínicos, se puede producir hemorragia alveolar con la enfermedad anti-MBG. La hemoptisis puede ser también indicativa de PTI (ver anteriormente) y se debe realizar un diagnóstico diferencial adecuado. Se debe recordar al paciente que debe estar alerta ante cualquier síntoma que pueda experimentar y que busque ayuda médica en caso de duda. La enfermedad anti-MBG puede provocar fallo renal con necesidad de diálisis y/o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser una amenaza para la vida si no se trata.

Antes de iniciar el tratamiento se deben obtener niveles de creatina en suero y, a partir de entonces, a intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última perfusión. Se deben realizar analíticas de orina con microscopía antes del inicio y a intervalos mensuales a partir de entonces hasta 48 meses después de la última perfusión. La observación de cambios clínicamente significativos respecto al nivel basal en la creatinina en suero, hematuria sin explicación y/o proteinuria requieren evaluación adicional para detectar nefropatías, incluyendo la consulta inmediata a un especialista. La detección y el tratamiento tempranos de las nefropatías pueden reducir el riesgo de resultados desfavorables. Después de este periodo, las pruebas se deben realizar en base a los hallazgos clínicos sugestivos de nefropatías.

Se desconoce el riesgo potencial asociado a la reinstauración del tratamiento con LEMTRADA después de la aparición de nefropatías.

Trastornos de tiroides

Se observaron trastornos endocrinos tiroideos, incluidos trastornos autoinmunes de tiroides en un 36,8% de los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg en los ensayos clínicos en EM con una mediana de seguimiento de 6,1 años (máximo 12 años) desde la primera administración de LEMTRADA. La incidencia de acontecimientos tiroideos fue superior en los pacientes con antecedentes de trastornos de tiroides tanto en los grupos de tratamiento con LEMTRADA como con interferón beta 1a (IFNB-1a). En pacientes con trastorno de tiroides en curso, LEMTRADA solo se debe administrar si los posibles beneficios justifican los posibles riesgos. Los trastornos autoinmunes de tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada. Ocurrieron acontecimientos endocrinos graves en el 4,4% de los pacientes, con enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, la tiroiditis autoinmune, y bocio ocurrieron en más de 1 paciente. La mayoría de los acontecimientos tiroideos fueron tratados con tratamiento médico convencional, aunque 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. Aunque la experiencia es limitada, en general los pacientes que volvieron a recibir tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos de tiroides. Se debe valorar de forma individual la repetición del tratamiento con LEMTRADA teniendo en cuenta la condición clínica de cada paciente.

Se deben realizar pruebas de función tiroidea, como los niveles de hormona estimulante del tiroides, antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces hasta 48 meses después de la última perfusión. Después de este periodo, las pruebas se deben realizar basadas en los hallazgos clínicos que sugieran una disfunción del tiroides.

La enfermedad tiroidea supone un riesgo especial en el caso de mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

En los ensayos clínicos, el 74% de los pacientes con anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) positivos al inicio desarrollaron un acontecimiento relacionado con el tiroides comparado con el 38% de los pacientes con un estado inicial negativo. La amplia mayoría (aproximadamente el 80%) de los pacientes que presentaron un acontecimiento relacionado con el tiroides tras el tratamiento habían dado negativo en

anticuerpos anti-TPO al inicio. Así, independientemente del estado de los anticuerpos anti-TPO en el tratamiento previo, los pacientes pueden desarrollar un acontecimiento adverso relacionado con el tiroides y se deben realizar todas las pruebas - analíticas de forma periódica tal y como se ha descrito con anterioridad.

Citopenias

De forma poco frecuente, se han notificado citopenias autoinmunes como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en ensayos clínicos en EM. Los resultados de los recuentos sanguíneos completos (ver anteriormente en PTI) se deben utilizar para detectar las citopenias. Si se confirma la aparición de una citopenia, se debe iniciar rápidamente una intervención médica adecuada, incluyendo la consulta a un especialista.

Hepatitis autoinmune (HAI) y daño hepático

Se ha notificado en pacientes tratados con LEMTRADA casos de daño hepático incluyendo elevaciones de transaminasas séricas y hepatitis autoinmune (incluyendo casos mortales). Se debe evaluar la función hepática antes y durante el tratamiento. Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de daño hepático y síntomas relacionados. En el caso de estos síntomas, el tratamiento solo se debe volver a administrar después de una cuidadosa valoración.

Reacciones asociadas a la perfusión (RAP)

En los ensayos clínicos, las reacciones asociadas a la perfusión (RAP) se definieron como cualquier acontecimiento adverso ocurrido durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión de LEMTRADA. La mayoría se podían deber a la liberación de citoquinas durante la perfusión. La mayoría de los pacientes tratados con LEMTRADA en ensayos clínicos en EM experimentaron RAP leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de LEMTRADA 12 mg. La incidencia de RAP fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A lo largo de todos los seguimientos disponibles, incluyendo pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, las RAP más frecuentes incluyeron cefalea, erupción, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar torácico, erupción generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareo y dolor. En el 3% de los pacientes se produjeron reacciones graves que e incluyeron casos de cefalea, pirexia, urticaria, taquicardia, fibrilación auricular, náuseas, malestar torácico e hipotensión. Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la perfusión, pero tendrán tendencia a ser más graves o potencialmente una amenaza para la vida. Las reacciones atribuidas a anafilaxis se han notificado raramente, en contraste con las reacciones asociadas con la perfusión.

Se recomienda tratar previamente a los pacientes para mejorar los efectos de las reacciones a la perfusión (ver sección 4.2).

La mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos antes de, al menos, una perfusión de LEMTRADA. Los pacientes pueden sufrir RAP a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si hay reacciones durante la perfusión de LEMTRADA y hasta 2 horas después de ésta. Si se produjera una RAP, proporcione el tratamiento sintomático adecuado según sea necesario. Si la perfusión no fuera bien tolerada, su duración se podría extender. En caso de reacciones graves a la perfusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la perfusión intravenosa. En los ensayos clínicos, fueron muy raras las reacciones graves o de anafilaxia que necesitaron la interrupción del tratamiento. Los médicos deben conocer los antecedentes cardiacos del paciente ya que las reacciones asociadas a la perfusión pueden incluir síntomas cardiacos como taquicardia. Debe haber recursos disponibles para tratar las reacciones graves o de anafilaxia.

Otras reacciones graves asociadas en el tiempo con la perfusión de LEMTRADA

Durante el uso en la poscomercialización, se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluidos accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico) y disección arterial cérico cerebral (p. ej. vertebral, carotidea). Las reacciones pueden ocurrir después de

cualquier dosis durante el ciclo de tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo de inicio estuvo dentro de los días 1 a 3 de la perfusión de LEMTRADA. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas, y se les debe aconsejar que busquen inmediatamente atención médica si presentan cualquiera de estos síntomas.

Se debe controlar los signos vitales, incluyendo medidas de presión sanguínea, antes y periódicamente durante la perfusión de LEMTRADA. Si se observan cambios clínicamente significativos en las funciones vitales, se debe considerar la interrupción de la perfusión y un control adicional, incluido ECG.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso en la poscomercialización, se ha notificado LHH en pacientes tratados con LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmune patológica caracterizada por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. Se asocia con tasas altas de mortalidad si no se reconoce de forma temprana y se trata. Se ha notificado que los síntomas ocurren en el periodo desde los primeros meses hasta los cuatro años después del inicio del tratamiento. Se debe evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmune patológica, y se debe considerar un diagnóstico de LHH.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71% de los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg comparado con el 53% de los pacientes tratados con interferón beta-1a [IFNB 1a] (44 mcg 3 veces a la semana) en ensayos clínicos controlados en EM de hasta 2 años de duración, y fueron de manera predominante de intensidad leve a moderada. Las infecciones que se dieron con más frecuencia en los pacientes tratados con LEMTRADA que en los pacientes con IFNB 1a incluyeron nasofaringitis, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes oral, gripe y bronquitis. Se produjeron infecciones graves en el 2,7% de los pacientes tratados con LEMTRADA comparado con el 1% de los pacientes tratados con IFNB-1a en ensayos clínicos controlados en EM. Las infecciones graves del grupo de LEMTRADA incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección dental. Las infecciones tuvieron, en general, una duración típica y se resolvieron con tratamiento médico convencional.

La tasa anualizada acumulada para las infecciones fue 0,99 a lo largo de una mediana de seguimiento de 6,1 años (máximo 12 años) desde la primera exposición a LEMTRADA, cuando se compara con el 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Se produjeron infecciones graves de varicela zóster, incluyendo varicela primaria y reactivación de varicela zóster, con más frecuencia en pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg (0,4%) en los ensayos clínicos en comparación con los pacientes tratados con IFNB-1a (0%). También se ha notificado infección cervical por virus del papiloma humano (VPH), incluyendo displasia cervical y verrugas anogenitales, en pacientes tratadas con LEMTRADA 12 mg (2%). Se recomienda realizar pruebas anuales de detección del VPH a las pacientes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus (CMV), incluidos casos de reactivación del CMV, en pacientes tratados con LEMTRADA. La mayoría de los casos se produjeron en los 2 meses siguientes a la administración de alemtuzumab. Antes del inicio del tratamiento, se podría considerar la evaluación del estado serológico inmunológico de acuerdo a las directrices locales.

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con LEMTRADA e IFNB-1a en los ensayos clínicos controlados. Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo algunos casos de tuberculosis diseminada, y latente en el 0,3% de los pacientes tratados con LEMTRADA, con más frecuencia en las regiones endémicas. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario evaluar a todos los pacientes para detectar una posible infección activa o inactiva (“latente”) por tuberculosis, según la normativa local.

Se han notificado casos de listeriosis/*Listeria meningitis* en pacientes tratados con LEMTRADA, generalmente en el mes de perfusión de LEMTRADA. Para reducir el riesgo de infección, los pacientes que estén recibiendo LEMTRADA deben 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 de LEMTRADA.

Se produjeron infecciones superficiales por hongos, especialmente candidiasis oral y vaginal, de forma más frecuente en los pacientes tratados con LEMTRADA (12%) que en los pacientes tratados con IFNB-1a (3%) en los ensayos clínicos controlados en EM.

Se ha notificado neumonitis en pacientes que han recibido perfusiones de LEMTRADA. La mayor parte de los casos sucedieron en el primer mes después del tratamiento con LEMTRADA. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen los síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad respiratoria, tos, sibilancias, dolor u opresión de pecho y hemoptisis.

En pacientes con infección activa grave, se debe retrasar el inicio de tratamiento con LEMTRADA hasta su resolución. Se debe instruir a los pacientes que reciban LEMTRADA para que notifiquen al médico los síntomas de infecciones.

Se debe iniciar la profilaxis con un agente oral contra el herpes desde el primer día de tratamiento con LEMTRADA y hasta, como mínimo, 1 mes después de cada ciclo de tratamiento. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes aciclovir 200 mg dos veces al día o equivalente.

LEMTRADA no se ha administrado para el tratamiento de la EM de forma simultánea o después de tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se deben tener en cuenta los posibles efectos combinados sobre el sistema inmunológico del paciente al considerar la administración de LEMTRADA. El uso simultáneo de LEMTRADA con alguno de estos tratamientos podría aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles sobre la relación de LEMTRADA con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) ya que los pacientes con infecciones crónicas o activas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se debe considerar el cribado de pacientes con riesgo alto de infección por VHB y/o VHC antes de iniciar el tratamiento con LEMTRADA y se debe tener precaución a la hora de prescribir LEMTRADA a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC ya que estos pacientes podrían estar en riesgo de daño hepático irreversible por la posible reactivación del virus como consecuencia de su estado preexistente.

Colecistitis acalculosa aguda

LEMTRADA puede aumentar el riesgo de colecistitis acalculosa aguda. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con LEMTRADA desarrollaron colecistitis acalculosa aguda, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con IFNB-1a. Durante el uso post-comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con LEMTRADA. El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la perfusión de LEMTRADA. La mayoría de los pacientes fueron tratados de forma conservadora con antibióticos recuperándose sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía. Los síntomas de la colecistitis acalculosa aguda incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis acalculosa aguda es una condición que puede estar asociada con tasas altas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y se trata de forma temprana. Si se sospecha colecistitis acalculosa aguda, se debe evaluar y tratar de forma temprana.

Malignidad

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con LEMTRADA en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se

desconoce si LEMTRADA confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides.

Anticoncepción

Se observaron transferencia placentaria y posible actividad farmacológica de LEMTRADA en ratones durante la gestación y tras el parto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 4 meses después de un ciclo de tratamiento con LEMTRADA (ver sección 4.6).

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos locales de inmunización al menos 6 semanas antes del tratamiento con LEMTRADA. No se ha estudiado la capacidad de las vacunas de generar respuesta inmune tras el tratamiento con LEMTRADA.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con vacunas víricas basadas en virus vivos tras un ciclo de tratamiento con LEMTRADA en los ensayos clínicos controlados en EM y no se deben administrar a pacientes con EM que hayan recibido recientemente un ciclo de tratamiento con LEMTRADA.

Vacunación y pruebas de detección de anticuerpos del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier medicamento modulador del sistema inmune, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con LEMTRADA, los pacientes sin antecedentes de varicela o que no estén vacunados contra el virus de la varicela zóster (VVZ) se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos del VVZ. Se debe considerar la vacunación contra el VVZ en los pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar el tratamiento con LEMTRADA. Para permitir el efecto total de la vacunación contra VVZ, posponga el tratamiento con LEMTRADA hasta 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio recomendadas para monitorizar a los pacientes

Se deben realizar pruebas de laboratorio a intervalos periódicos hasta los 48 meses siguientes al último ciclo de tratamiento con LEMTRADA para controlar que no haya síntomas tempranos de enfermedad autoinmune:

- Recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina en suero (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Análítica de orina con microscopía (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Una prueba de función tiroidea, como nivel de hormona estimulante del tiroides (antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Después de este periodo, cualquier hallazgo clínico que sugiera una nefropatía o una disfunción del tiroides requerirá pruebas adicionales.

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 de manera voluntaria 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 polirradiculoneuropatía 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 perfusión

Se han observado RAP 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.

Lemtrada contiene sodio y potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por perfusión; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las concentraciones en suero fueron bajas o indetectables dentro de los 30 días, después de cada ciclo de tratamiento, aproximadamente. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos

efectivos cuando reciban un ciclo de tratamiento con LEMTRADA y hasta 4 meses después de cada ciclo de tratamiento.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de alemtuzumab en mujeres embarazadas. Solo se debe administrar 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 5.3). 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 4.4 *Trastornos de tiroides*) 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 periodo de lactancia.

Se desconoce si alemtuzumab se excreta a la leche humana. No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/niños lactantes. Por tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante cada ciclo de tratamiento con LEMTRADA y durante 4 meses después de la última perfusión de cada ciclo de tratamiento. No obstante, las ventajas de la inmunidad que confiere la leche materna pueden superar los riesgos de una posible exposición del recién nacido/niño 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 LEMTRADA (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 espermatozoides.

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 5.3), no obstante se desconoce si existe un posible impacto en la fertilidad humana durante el periodo de exposición, según los datos disponibles.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de LEMTRADA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La mayoría de pacientes experimentan RAP que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con LEMTRADA. Algunas RAP (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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en estudios clínicos

Un total de 1486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyó la población de estudio de seguridad con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años), con un resultado de seguimiento de seguridad de 8.635 pacientes-años

Las reacciones adversas más importantes son autoinmunidad (PTI, trastornos de tiroides, nefropatías, citopenias), RAP e infecciones. Se describen en la sección 4.4.

Las reacciones adversas más frecuentes con LEMTRADA (en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción, cefalea, pirexia e infecciones del tracto respiratorio.

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados en todos los pacientes tratados con 12 mg de LEMTRADA durante todo el seguimiento disponible en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se clasifican por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas en el estudio 1, 2, 3 y 4 observadas en los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg y en la vigilancia post-comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección por virus herpes ¹	Infecciones por herpes zoster ² , infecciones del tracto respiratorio inferior, gastroenteritis, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído, neumonía, infección vaginal, infección dental	Onicomicosis, gingivitis, infección cutánea fúngica, amigdalitis, sinusitis aguda, celulitis, neumonitis, tuberculosis, infección por citomegalovirus		Listeriosis/Listeria meningitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Papiloma de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia, incluyendo neutropenia	Linfadenopatía, púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia, anemia, hematocrito disminuido, leucocitosis	Pancitopenia, anemia hemolítica	Linfohistiocitosis hemofagocítica	
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas*, hipersensibilidad incluyendo anafilaxis*			
Trastornos endocrinos	Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune incluyendo tiroiditis subaguda, bocio,			

		anticuerpos antitiroideos positivos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad, depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Recaída de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*, migraña*	Alteración sensitiva, hiperestesia, cefalea tensional		Accidente cerebrovascular (incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico)** , disección arterial cervice cerebral**
Trastornos oculares		Conjuntivitis, oftalmopatía endocrina, visión borrosa	Diplopia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oído		
Trastornos cardiacos	Taquicardia*	Bradycardia*, palpitaciones*	Fibrilación auricular*		Infarto de miocardio**
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, hipo, dolor orofaríngeo, asma	Opresión en la garganta*, irritación de garganta		Hemorragia alveolar pulmonar**
Trastornos gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, sequedad de boca, disfagia, trastornos gastrointestinales, hematoquecia		
Trastornos hepatobiliares		Aspartato aminotransferasa aumentada, aumento de alanina aminotransferasa	Colecistitis incluyendo colecistitis acalculosa y colecistitis acalculosa aguda		

		sa			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*, erupción*, prurito*, erupción generalizada*	Eritema*, equimosis, alopecia, hiperhidrosis, acné, lesiones en la piel, dermatitis	Ampollas, sudores nocturnos, hinchazón de la cara, eczema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia, dolor musculoesquelético	Rigidez musculoesquelética, malestar en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	Nefrolitiasis, cetonuria, nefropatías incluyendo enfermedad anti-MBG		
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*, escalofríos*	Malestar torácico*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias		Creatinina en sangre aumentada	Disminución de peso, aumento de peso, recuento de glóbulos rojos disminuido, test positivo a bacterias, aumento de la glucosa en sangre, aumento del volumen medio celular		
Lesiones		Contusión,			

traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		reacción relacionada con la perfusión			
---	--	---------------------------------------	--	--	--

¹ Las infecciones por Herpes virus incluye: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infección por virus herpes, herpes simplex genital, dermatitis herpética, herpes simplex oftálmico, serología de herpes simplex positiva.

² Las infecciones por Herpes zoster incluye: herpes zoster, herpes zoster cutáneo diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes oftálmico, infección neurológica por herpes zoster, meningitis por herpes zoster.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los términos marcados con un asterisco (*) en la Tabla 1 incluyen reacciones adversas notificadas como Reacciones Asociadas a la Perfusión.

Los términos marcados con dos asteriscos (**) en la Tabla 1 incluyen las reacciones adversas observadas en el uso poscomercialización que se produjeron en la mayoría de los casos con un tiempo de inicio dentro de los días 1-3 de la perfusión de LEMTRADA, después de cualquiera de las dosis durante el ciclo de tratamiento.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia grave (incluyendo muerte) en los 2 meses posteriores a la perfusión de LEMTRADA.

Perfil de seguridad en el seguimiento a largo plazo

Los tipos de reacciones adversas, incluyendo gravedad e intensidad, observadas en los grupos de tratamiento con LEMTRADA a lo largo del seguimiento disponible, incluidos pacientes que recibieron ciclos de tratamientos adicionales, fueron similares a las de los estudios con control activo. La incidencia de RAP fue más alta en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores.

En pacientes procedentes de estudios clínicos controlados que continuaron y que no recibieron LEMTRADA de forma adicional después de los 2 ciclos de tratamiento iniciales, la tasa (acontecimientos por persona-año) de la mayor parte de las reacciones adversas fue comparable a, o reducida en, 3-6 años comparado con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas de tiroides más alta fue en el año 3, y a partir de entonces descendió.

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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 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 ciclo inicial de tratamiento) en una sola perfusión y experimentaron reacciones graves (cefalea, erupción, además de hipotensión o taquicardia sinusal). Las dosis de LEMTRADA superiores a las probadas 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Inmunosupresor selectivo, código ATC: L04AA34.

Mecanismo de acción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52 de 21-28 kD. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con regiones constantes y marco de variable humana y regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal murino (rata). El anticuerpo tiene un peso molecular aproximado de 150 kD.

Alemtuzumab se une al CD52, un antígeno de superficie celular presente en grandes cantidades en los linfocitos T (CD3⁺) y B (CD19⁺) y, en menores cantidades, en los linfocitos citolíticos naturales (natural killer), monocitos y macrófagos. El antígeno CD52 se expresa poco o nada en los neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Alemtuzumab actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B.

No se ha elucidado por completo el mecanismo por el cual LEMTRADA ejerce sus efectos terapéuticos en la EM. No obstante, las investigaciones sugieren efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos, incluyendo:

- Alteraciones en el número, las proporciones y las propiedades de algunos grupos de linfocitos tras el tratamiento
- Aumento de la representación de grupos de linfocitos T reguladores
- Aumento de la representación de linfocitos T y B de memoria
- Efectos transitorios en la inmunidad innata de los componentes (es decir, neutrófilos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (natural killer))

La reducción en el nivel de células B y T circulantes por LEMTRADA y posterior repoblación podría reducir la posibilidad de recaídas que, finalmente, retrasan la evolución de la enfermedad.

Efectos farmacodinámicos

LEMTRADA reduce los linfocitos T y B circulantes tras cada ciclo de tratamiento y los valores más bajos se observan 1 mes después del ciclo de tratamiento (el momento más temprano tras el tratamiento en estudios de fase 3). Los linfocitos se reponen con el tiempo, la recuperación total de las células B se completa en 6 meses. Los recuentos de linfocitos CD3⁺ y CD4⁺ aumentan hacia la normalidad más lentamente, pero en general no vuelven a los niveles iniciales 12 meses después del tratamiento. En aproximadamente el 40% de los pacientes, los recuentos de linfocitos totales alcanzan el límite normal más bajo (LNB) 6 meses después de cada ciclo de tratamiento y aproximadamente el 80% de los pacientes alcanzan el LNB de linfocitos 12 meses después de cada ciclo de tratamiento.

Los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos citolíticos naturales (natural killer) solo se ven afectados por LEMTRADA de forma transitoria.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de alemtuzumab en EM se evaluaron en 3 ensayos clínicos comparativos directos, aleatorizados, ciegos para el evaluador y en 1 estudio de extensión no controlado ciego para el evaluador, en pacientes con EMRR.

El diseño/demografía para los estudios 1, 2, 3 y 4 se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Diseño del estudio y datos iniciales para los estudios 1, 2, 3 y 4			
	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Nombre del estudio	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Diseño del estudio	Ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado	Dosis ciega y ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado	Ciego para el evaluador, aleatorizado, controlado
Historial de la enfermedad	Pacientes con EM activa, definida como al menos 2 recaídas en los 2 años anteriores.		Pacientes con EM activa, definido como al menos 2 recaídas en los 2 años anteriores, y 1 o más lesiones realizas contrastadas
Duración	2 años		3 años [‡]
Población del estudio	Pacientes no tratados previamente	Pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento anterior*	Pacientes no tratados previamente
Datos iniciales			
Media de edad (años)	33	35	32
Duración media/mediana de la enfermedad	2/1,6 años	4,5/3,8 años	1,5/1,3 años
Duración media del tratamiento de EM anterior (≥ 1 fármaco utilizado)	Ninguno	36 meses	Ninguno
% que han recibido ≥ 2 tratamientos de EM anteriores	No procede	28%	No procede
Valor medio de EDSS al inicio	2,0	2,7	1,9
Estudio 4			
Nombre del estudio	CAMMS03409		
Diseño del estudio	Estudio de extensión no controlado ciego para el evaluador		
Población del estudio	Pacientes que participaron en el CAMMS223, CAMMS323, o CAMMS32400507 (ver características de los datos iniciales citados anteriormente)		
Duración de la extensión	4 años		

* Definido como pacientes que hayan experimentado al menos 1 recaída durante el tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámero tras haber estado en tratamiento con el medicamento durante, al menos, 6 meses.

[‡] El estudio de la variable primaria fue registrado a los 3 años. El seguimiento adicional aportó datos a lo largo de una mediana de 4,8 años (máximo 6,7).

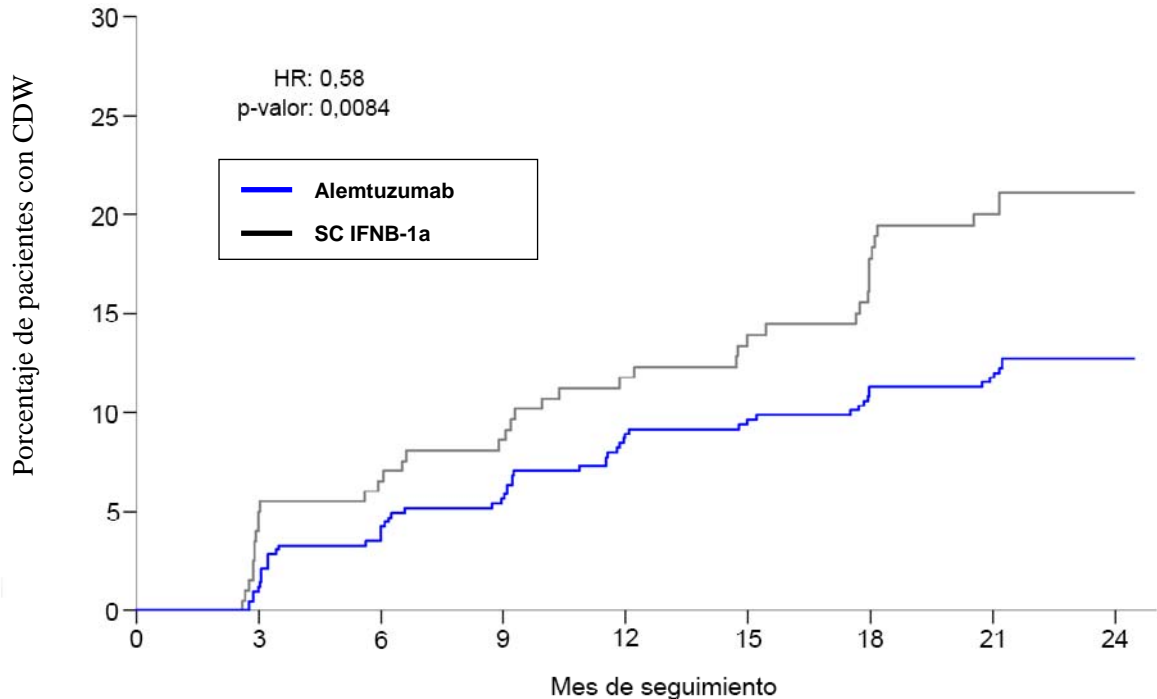
Los resultados de los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios clínicos y de RMN de los estudios 1 y 2		
	Estudio 1	Estudio 2

Nombre del estudio	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Criterios clínicos				
Índice de recaídas ¹ Índice anualizado de recaídas (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Cociente de tasas (95% CI) Reducción del riesgo	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Discapacidad ¹ Empeoramiento confirmado de la discapacidad [CDW] ² Pacientes con CDW en 6 meses (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Cociente de riesgo (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pacientes sin recaídas en el Año 2 (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Cambio respecto al valor inicial en EDSS en el Año 2 ³ (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Criterios de RMN (0-2 años)				
Cambio medio % en el volumen de la lesión RMN-T2	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacientes con lesiones T2 nuevas o más grandes a lo largo del Año 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pacientes con lesiones realzadas con gadolinio a lo largo del Año 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pacientes con lesiones T1 hipointensas a lo largo del Año 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Cambio medio % en la fracción parenquimal del cerebro	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Variables principales: ARR y CDW. Se declaraba que el estudio había tenido éxito si se cumplía al menos uno de las dos variables principales.</p> <p>2 CDW se definió como un incremento de, al menos, 1 punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) a partir de un valor inicial de EDSS \geq 1,0 (1,5 puntos de aumento para pacientes con valor inicial de EDSS de 0) que se mantuvo durante 6 meses.</p> <p>3 Estimado utilizando un modelo mixto de medidas repetidas.</p>				

Los resultados de los estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 3.

Figura 1: Tiempo hasta el empeoramiento confirmado de la discapacidad durante 6 meses en el estudio 2



Gravedad de la recaída

En línea con el efecto en el índice de recaídas, los análisis complementarios del Estudio 1 (CAMMS323) mostraron que LEMTRADA 12 mg/día produjo un número significativamente menor de pacientes tratados con LEMTRADA que sufrieran recaídas graves (61% reducción, $p=0,0056$) y un número significativamente menor de recaídas que requirieran tratamiento con esteroides (58% reducción, $p<0,0001$) en comparación con IFNB-1a.

Los análisis complementarios del Estudio 2 (CAMMS32400507) mostraron que LEMTRADA 12 mg/día produjo un número significativamente menor de pacientes tratados con LEMTRADA que sufrieran recaídas graves (48% reducción, $p=0,01216$) y un número significativamente menor de recaídas que requirieran tratamiento con esteroides (56% reducción, $p<0,0001$) u hospitalización (55 % reducción, $p=0,0045$) en comparación con IFNB-1a.

Mejora confirmada de la discapacidad (CDI)

El tiempo transcurrido hasta el inicio de la CDI se definió como un descenso de, al menos, un punto en la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS) a partir de un valor inicial de $EDSS \geq 2$ que se mantuvo durante 6 meses. CDI es la medida de la mejora mantenida de la discapacidad. El 29% de los pacientes tratados con LEMTRADA alcanzaron la CDI en el estudio 2, mientras que solo el 13% de los pacientes tratados con IFNB-1a subcutáneo la alcanzaron. La diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,0002$).

El Estudio 3 (fase 2 estudio CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de LEMTRADA en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. Los pacientes tenían una EDSS entre 0-3,0, al menos 2 episodios clínicos de EM en los 2 años anteriores y ≥ 1 lesión realizada con gadolinio al inicio del estudio. Los pacientes no habían recibido tratamiento anterior para la EM. Los pacientes fueron tratados con LEMTRADA 12 mg/día (N=108) o 24 mg/día (N=108) administrado una vez al día durante 5 días en el mes 0 y durante 3 días en el

mes 12 o con IFNB-1a subcutáneo 44 µg (N=107) administrado 3 veces a la semana durante 3 años. Cuarenta y seis pacientes recibieron un tercer ciclo de tratamiento con LEMTRADA 12 mg/día o 24/mg día durante 3 días en el mes 24.

A los 3 años, LEMTRADA redujo el riesgo de CDW de 6 meses en un 76% (cociente de riesgo 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) y redujo el ARR un 67% (cociente de tasas 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) en comparación con IFNB-1a subcutáneo. LEMTRADA 12 mg/día produjo unos valores de EDSS significativamente menores (mejora comparada con los datos iniciales) a lo largo de 2 años de seguimiento, en comparación con IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Datos de eficacia a largo plazo

El Estudio 4 fue un estudio fase 3, multicéntrico, abierto, ciego para el evaluador, de extensión de eficacia y seguridad de pacientes con EMRR que participaron en el estudio 1, 2 o 3 (antes Estudios fase 2 y 3) para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de LEMTRADA. El estudio aporta eficacia y seguridad a lo largo de una mediana de 6 años desde la entrada en los estudios 1 y 2. Los pacientes en el estudio de extensión (Estudio 4) fueron elegibles para recibir ciclo(s) de tratamiento adicional(es), según necesidades, con LEMTRADA tras la reanudación documentada de la actividad de la enfermedad definida como la ocurrencia de ≥ 1 recaída de EM y/o ≥ 2 nuevas o más grandes lesiones cerebrales o lesiones espinales, detectadas en imagen por resonancia magnética (RM). Ciclos adicionales de tratamiento con LEMTRADA se administraron con 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento anterior.

El 91,8% de los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg en los Estudios 1 y 2 entraron en el Estudio 4. El 82,7% de estos completaron el estudio. Aproximadamente la mitad (51,2%) de los pacientes tratados inicialmente con LEMTRADA 12 mg/día en los Estudio 1 o 2 y que fueron reclutados en el Estudio 4, recibieron solamente los 2 ciclos iniciales de LEMTRADA y ningún otro tratamiento modificador de la enfermedad durante los 6 años de seguimiento.

El 46,6% de los pacientes inicialmente tratados con LEMTRADA 12 mg/día en los Estudio 1 o 2 recibieron ciclos adicionales tras la evidencia documentada de actividad de la EM (brote y/o RMN) y la decisión del médico para volver a tratar. Ninguna característica a la entrada del estudio identificó a los pacientes que más tarde recibirían uno o más ciclos adicionales.

Durante 6 años desde el tratamiento inicial con LEMTRADA, los pacientes que continuaron en seguimiento mostraron tasas de recaída de EM, formación de lesiones cerebrales en RMN, y pérdida de volumen cerebral consistente con los efectos del tratamiento con LEMTRADA durante los Estudios 1 y 2 así como valores predominantemente estables o mejores de discapacidad. Incluyendo el seguimiento en el Estudio 4, los pacientes inicialmente tratados con LEMTRADA en los Estudios 1 y 2, respectivamente, la ARR fue de 0,17 y 0,23, el CDW fue observado en el 22,3% y 29,7%, mientras que el 32,7% y el 42,5% alcanzaron la CDI. En cada año del Estudio 4, los pacientes de ambos estudios continuaron mostrando un riesgo bajo de formación de nuevas lesiones en T2 (de 27,4% a 33,2%) o lesiones realizadas con gadolinio (de 9,4% a 13,5%), y el cambio medio porcentual anual en la fracción parenquimal cerebral varió de 0,19 a -0,09%.

Entre los pacientes que recibieron uno o dos ciclos adicionales de tratamiento con LEMTRADA, se observaron mejoras en la tasa de recaída, actividad RMN y valores medios de discapacidad después de un primer o segundo retratamiento con LEMTRADA (ciclos 3 y 4) cuando se comparó con los resultados del año precedente. Para estos pacientes, la ARR disminuyó del 0,79 en el año anterior al ciclo 3 a 0,18 en el año posterior, y el EDSS medio osciló del 2,89 al 2,69. El porcentaje de pacientes con lesiones nuevas o más grandes en T2 disminuyó del 50,8% el año anterior al ciclo 3 al 35,9% el año posterior, y las lesiones realizadas con gadolinio del 32,2% al 11,9%. Se observaron mejoras similares en ARR, EDSS medio, T2 y lesiones realizadas con gadolinio después del ciclo 4 comparado con el año anterior. Estas mejoras se mantuvieron posteriormente, pero no se pueden formular conclusiones firmes con respecto a la eficacia a largo plazo (por ej. 3 y 4 años después de los ciclos adicionales de tratamiento) porque muchos pacientes completaron el estudio antes de alcanzar estos límites de tiempo.

No se han establecido los beneficios y riesgos de 5 o más ciclos de tratamiento.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados se consideraron positivos para anticuerpos de alemtuzumab mediante una prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA) y confirmados por un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se volvieron a evaluar para buscar evidencia de inhibición *in vitro* mediante un ensayo de citometría de flujo. Se tomaron muestras de suero a los pacientes de los ensayos clínicos de EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar si había anticuerpos anti-alemtuzumab. Aproximadamente el 85% de los pacientes que recibieron LEMTRADA dieron positivo en las pruebas de anticuerpos anti-alemtuzumab durante el estudio y el 90% de estos pacientes dieron positivo también en las pruebas de anticuerpos que inhiben la fijación de alemtuzumab *in vitro*. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-alemtuzumab lo hicieron a los 15 meses de la exposición inicial. Durante 2 ciclos de tratamiento, no hay relación entre la presencia de anticuerpos anti-alemtuzumab o anticuerpos anti-alemtuzumab inhibidores y una reducción de la eficacia, un cambio en la farmacodinámica, o la aparición de reacciones adversas, incluyendo las reacciones asociadas a la perfusión. Los valores altos de anticuerpos anti-alemtuzumab observados en algunos pacientes se asociaron con la depleción incompleta de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de los anticuerpos anti-alemtuzumab en la eficacia clínica o perfil de seguridad de LEMTRADA.

La incidencia de anticuerpos depende en gran parte de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positivos para anticuerpos (incluyendo anticuerpos inhibidores) en un ensayo puede verse influida por varios factores como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el horario de manipulación de las muestras, medicamentos utilizados de forma simultánea y enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos de LEMTRADA con la incidencia de anticuerpos de otros productos puede ser engañosa.

Población pediátrica.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con alemtuzumab en niños de 0 a menos de 10 años en tratamiento por esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con LEMTRADA en uno o más grupos de la población pediátrica con EMRR (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de alemtuzumab se evaluó en un total de 216 pacientes con EMRR que recibieron perfusiones intravenosas de 12 mg/días o 24 mg/día en 5 días consecutivos, seguidos de 3 días consecutivos 12 meses después del ciclo de tratamiento inicial. Las concentraciones en suero aumentaron con cada dosis consecutiva en los ciclos de tratamiento. Las mayores concentraciones se observaron tras la última perfusión de un ciclo. La administración de 12 mg/día provocó una $C_{m\acute{a}x}$ media de 3014 ng/ml el día 5 del ciclo de tratamiento inicial y de 2276 ng/ml el día 3 del segundo ciclo de tratamiento. La vida media de las partículas alfa se aproximó a 4-5 días y fue comparable entre ciclos de tratamiento produciendo concentraciones bajas o indetectables en suero a los 30 días, aproximadamente, de cada ciclo de tratamiento.

Alemtuzumab es una proteína cuya ruta metabólica se espera que sea la degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales por parte de enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas. No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

No se pueden sacar conclusiones a partir de los datos disponibles sobre el efecto de la raza y el sexo en la farmacocinética de alemtuzumab. La farmacocinética de alemtuzumab en EMRR no se ha estudiado en pacientes de más de 55 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios para valorar el potencial carcinogénico o mutagénico de alemtuzumab.

Fertilidad y reproducción

El tratamiento con alemtuzumab intravenoso en dosis de hasta 10 mg/kg/día, administrado durante 5 días consecutivos (AUC de 7,1 veces la exposición humana en la dosis diaria recomendada) no tuvo efecto en la fertilidad ni la función reproductora en ratones transgénicos macho huCD52. El número de espermatozoides normales se vio significativamente reducido (<10%) en relación con los controles y que el porcentaje de espermatozoides anormales (cabezas separadas o sin cabeza) aumentó significativamente (hasta el 3%). No obstante, estos cambios no afectaron a la fertilidad y fueron, por tanto, considerados como no adversos.

En ratones hembra con dosis de alemtuzumab intravenoso de hasta 10 mg/kg/día IV (AUC de 4,7 veces la exposición humana en la dosis diaria recomendada) durante 5 días consecutivos antes de su apareamiento con ratones salvajes macho, el promedio de cuerpos lúteos y lugares de implantación por ratón se redujo significativamente en comparación con los animales tratados con vehículo. Se observó una reducción de la ganancia de peso gestacional en relación con los controles con vehículos en ratones hembra embarazadas con dosis de 10 mg/kg/día.

En un estudio de toxicidad para la reproducción en ratones hembra embarazadas expuestas a dosis intravenosas de alemtuzumab de hasta 10 mg/kg/día (AUC 2,4 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 12 mg/día) durante 5 días consecutivos durante la gestación, los resultados mostraron un aumento significativo en el número de madres con todos los embriones muertos o reabsorbidos, junto con una reducción simultánea del número de madres con fetos viables. No se observaron variaciones o malformaciones externas, de tejidos blandos o esqueléticos con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Se observaron transferencia placentaria y posible actividad farmacológica de alemtuzumab en ratones durante la gestación y tras el parto. En los estudios con ratones, se observaron alteraciones en los recuentos de linfocitos en crías expuestas a alemtuzumab durante la gestación con dosis de hasta 3 mg/kg/día durante 5 días consecutivos (AUC de 0,6 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 12 mg/día). El desarrollo cognitivo, físico y sexual de las crías expuestas a alemtuzumab durante la lactancia no se vio afectado con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dihidratado (E339)
Edetato disódico
Cloruro de potasio (E508)
Dihidrógeno fosfato de potasio (E340)
Polisorbato 80 (E433)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Concentrado.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

LEMTRADA se suministra en un vial de vidrio transparente de 2 ml con un tapón de goma de butilo y un sello de aluminio con cápsula de cierre de plástico fácil de abrir.

Tamaño de envase: caja de cartón con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido del vial se debe examinar visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta decoloración, no se debe utilizar.
No agitar los viales antes de utilizarlos.

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 perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o una solución para perfusión de glucosa (5%). Este medicamento no se debe diluir con otros disolventes. La bolsa se debe invertir suavemente para mezclar la solución.

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.

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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/869/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/septiembre/2013

Fecha de la última renovación: 02/julio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Alemania

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Reino Unido

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Medidas provisionales

Solo se debe iniciar nuevo tratamiento en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa a pesar de un ciclo de tratamiento completo y adecuado con al menos otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad, o en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa donde todos los demás tratamientos modificadores de la enfermedad están contraindicados o de otra manera no son adecuados.

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de su comercialización en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar un programa educacional para profesionales sanitarios y pacientes con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC deberá asegurarse de que, según el acuerdo con las Autoridades Nacionales Competentes de cada Estado Miembro donde se comercializa LEMTRADA, en su comercialización y después de esta, todos los médicos que vayan a prescribir LEMTRADA reciban materiales educacionales actualizados para el médico con los siguientes elementos:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios
- Lista de comprobación para el médico que emite la receta
- Guía para el Paciente
- Tarjeta de información para el paciente

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes mensajes clave:

1. Una descripción de los riesgos asociados al uso de LEMTRADA, concretamente:
 - Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)
 - Nefropatías, incluyendo enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal glomerular
 - Trastornos de tiroides
2. Recomendaciones sobre cómo reducir estos riesgos a través del asesoramiento, la supervisión y la gestión adecuados del paciente.
3. Una sección de “Preguntas frecuentes”

La lista de comprobación para el médico que emite la receta debe contener los siguientes mensajes clave:

1. Lista de las pruebas que hay que realizar antes del cribado inicial del paciente
2. Curso de vacunación que hay que completar 6 semanas antes del tratamiento
3. Premedicación y pruebas de salud general, embarazo y anticoncepción inmediatamente antes del tratamiento

4. Actividades de supervisión durante el tratamiento y hasta 4 años después del último
5. Una mención específica al hecho de que el paciente ha sido informado y comprende los riesgos de los trastornos autoinmunes, las infecciones graves y tumores malignos, y las medidas para reducirlos

La Guía para el Paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

1. Una descripción de los riesgos asociados al uso de LEMTRADA, concretamente:
 - Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)
 - Nefropatías, incluyendo enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal glomerular
 - Trastornos de tiroides
 - Infecciones graves
2. Una descripción de los signos y síntomas de los riesgos autoinmunes
3. Una descripción de la mejor forma de proceder en caso de aparición de los signos y síntomas de dichos riesgos (por ejemplo, cómo ponerse en contacto con los médicos)
4. Recomendaciones para planificar la programación de supervisión

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

1. Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo en condiciones de emergencia, que indique que el paciente ha sido tratado con LEMTRADA
2. El tratamiento con LEMTRADA puede aumentar el riesgo de:
 - Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)
 - Nefropatías, incluyendo enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal glomerular
 - Trastornos de tiroides
 - Infecciones graves
3. Detalles de contacto del médico que emite la receta de LEMTRADA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR/ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solución para perfusión
alemtuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

E339, edetato disódico, E508, E340, E433, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial

12 mg/1,2 ml

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

Administrar antes de 8 horas después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Conservar en nevera.
No congelar-ni agitar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/869/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: { número }
SN: { número }
NN: { número }

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA/VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

LEMTRADA 12 mg concentrado estéril
alemtuzumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LEMTRADA 12 mg concentrado para solución para perfusión alemtuzumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LEMTRADA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre LEMTRADA
3. Cómo se administrará LEMTRADA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LEMTRADA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LEMTRADA y para qué se utiliza

LEMTRADA contiene el principio activo alemtuzumab que se utiliza para tratar una forma de esclerosis múltiple (EM) en adultos, denominada esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). LEMTRADA no cura la EM pero puede reducir el número de brotes. También puede ralentizar o revertir algunos de los signos y síntomas de la EM. En los ensayos clínicos, los pacientes tratados con LEMTRADA sufrieron menos recaídas y fue menos probable que experimentaran un empeoramiento de la discapacidad comparado con los pacientes a los que se trató con un interferón beta inyectado varias veces a la semana.

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La EM es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). En la EM, el sistema inmunológico ataca por equivocación la capa protectora (mielina) que cubre las fibras nerviosas, causando inflamación. Cuando la inflamación provoca síntomas, suele denominarse “ataque” o “brote”. En las EMRR los pacientes experimentan brotes seguidos de periodos de recuperación.

Los síntomas que se experimentan dependen de la parte del sistema nervioso central que esté afectada. El daño causado a los nervios durante esta inflamación puede ser reversible pero, conforme la enfermedad progresa, los daños se pueden acumular y convertirse en permanentes.

Cómo funciona LEMTRADA

LEMTRADA regula el sistema inmunológico para limitar sus ataques al sistema nervioso.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre LEMTRADA

NO use LEMTRADA:

- si es alérgico a alemtuzumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- si sufre una infección grave.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que se le administre LEMTRADA. Tras finalizar un ciclo de tratamiento con LEMTRADA podría tener un riesgo más elevado de desarrollar otras enfermedades autoinmunes o de experimentar infecciones graves. Es importante que entienda estos riesgos y sepa cómo detectarlos. Se le proporcionará una Tarjeta de Paciente y una Guía para el Paciente con más información. Es importante que tenga la Tarjeta de Paciente con usted durante el tratamiento y hasta 4 años después de la última perfusión de LEMTRADA, ya que se pueden producir efectos adversos años después del tratamiento. Cuando esté en tratamiento médico, aunque no sea para EM, muestre la Tarjeta de Paciente al médico.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA. Estos análisis se realizan para saber si puede tomar LEMTRADA. Su médico también se asegurará de que no padece determinadas enfermedades o trastornos médicos antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA.

• Enfermedades autoinmunes

El tratamiento con LEMTRADA puede aumentar el riesgo de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades se caracterizan porque el sistema inmunológico ataca, por equivocación, al propio cuerpo. A continuación, se proporciona información sobre algunas enfermedades específicas que se han observado en pacientes con EM que han sido tratados con LEMTRADA.

Las enfermedades autoinmunes se pueden dar muchos años después del tratamiento con LEMTRADA. Por ello, es necesario realizar análisis de sangre y orina hasta 4 años después de la última perfusión. Los análisis son necesarios aunque se encuentre bien y los síntomas de la EM estén bajo control. Además, hay determinados signos y síntomas que debería vigilar usted mismo. En la sección 4 – *enfermedades autoinmunes* se dan detalles sobre los signos y síntomas, los análisis y las acciones que deberá llevar a cabo.

En la **guía para el paciente de LEMTRADA** se puede encontrar más información de utilidad sobre estas enfermedades autoinmunes (y las pruebas asociadas).

○ **Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)**

Frecuentemente, los pacientes han desarrollado un **trastorno hemorrágico** provocado por un nivel bajo de plaquetas, denominado púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Este trastorno se debe detectar y tratar con rapidez ya que, de lo contrario, sus efectos pueden ser **graves o incluso mortales**. Los signos y síntomas de la PTI se describen en la sección 4.

○ **Enfermedad renal (como enfermedad anti-MBG)**

En raras ocasiones, los pacientes han experimentado problemas relacionados con trastornos autoinmunes en los **riñones**, como por ejemplo la enfermedad antimembrana basal glomerular (enfermedad anti-MBG). Los signos y síntomas de la enfermedad renal se describen en la sección 4. Si no se trata, puede producir fallo renal con necesidad de diálisis o trasplante y podría provocar la muerte.

○ **Trastornos del tiroides**

Con mucha frecuencia, los pacientes han experimentado un trastorno autoinmune de la **glándula tiroidea** que afecta a su capacidad para generar o controlar hormonas importantes para el metabolismo.

LEMTRADA puede provocar distintos tipos de trastornos del tiroides, incluyendo:

- **Glándula tiroides hiperactiva** (hipertiroidismo) cuando el tiroides produce demasiada hormona
- **Glándula tiroides hipoactiva** (hipotiroidismo) cuando el tiroides no produce suficiente hormona

Los signos y síntomas de los trastornos del tiroides se describen en la sección 4.

Si desarrolla un trastorno del tiroides, en la mayoría de los casos necesitará tratamiento durante el resto de su vida con fármacos que controlen el trastorno y, en algunos casos, puede que sea necesario extirpar la glándula tiroides.

Es muy importante seguir el tratamiento adecuado para el trastorno del tiroides, especialmente si queda embarazada tras el uso de LEMTRADA. Un trastorno de tiroides sin tratar podría dañar al feto o al bebé tras el nacimiento.

- **Inflamación del hígado**

Algunos pacientes han desarrollado inflamación del hígado después de recibir LEMTRADA. Informe a su médico si presenta uno o más de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, pérdida de apetito, piel u ojos amarillos, orina oscura, o sangrado o moratones con mayor facilidad de lo normal.

- **Otras enfermedades autoinmunes**

De forma poco frecuentemente, algunos pacientes han experimentado enfermedades autoinmunes relacionadas con **los glóbulos rojos o los glóbulos blancos**. Estas enfermedades se pueden diagnosticar a partir de los análisis de sangre que se le realizarán con regularidad tras el tratamiento con LEMTRADA. Si desarrolla una de estas enfermedades su médico se lo indicará y tomará las medidas adecuadas para tratarla.

- **Reacciones a la perfusión**

La mayoría de pacientes tratados con LEMTRADA experimentarán efectos adversos en el momento de la perfusión o en las 24 horas siguientes. Para intentar reducir las reacciones a la perfusión, el médico le tratará con otros fármacos (ver sección 4 – *reacciones a la perfusión*).

- **Otras reacciones graves se producen poco después de la perfusión de LEMTRADA**

Algunos pacientes han tenido reacciones graves o potencialmente mortales después de la perfusión con LEMTRADA, incluyendo sangrado en el pulmón, ataque al corazón, accidente cerebrovascular (ictus) o desgarros en los vasos sanguíneos que abastecen al cerebro. Las reacciones pueden ocurrir después de cualquiera de las dosis durante el ciclo de tratamiento. En la mayoría de los casos, las reacciones ocurrieron dentro de los días 1-3 de perfusión. Su médico controlará los signos vitales, incluyendo la presión sanguínea, antes y durante la perfusión. Solicite ayuda inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, dolor en el pecho, descolgamiento de la cara, dolor de cabeza repentino e intenso, debilidad en un lado del cuerpo, dificultad para hablar o dolor en el cuello.

- **Linfocitosis hemofagocítica**

El tratamiento con LEMTRADA puede aumentar el riesgo de activación excesiva de los glóbulos blancos asociados con la inflamación (linfocitosis hemofagocítica), que puede ser mortal si no se diagnostica y trata a tiempo. Si experimenta síntomas múltiples como fiebre, glándulas inflamadas, moratones, o erupción cutánea, contacte inmediatamente con su médico.

- **Infecciones**

Los pacientes tratados con LEMTRADA tienen un mayor riesgo de sufrir una **infección grave** (ver sección 4 – *infecciones*). En general, las infecciones pueden tratarse con medicamentos estándar.

Para reducir la posibilidad de sufrir una infección, su médico comprobará si los demás medicamentos que toma pueden estar afectando a su sistema inmunológico. Por esta razón, **es importante informar al médico de todos los medicamentos que esté tomando**.

También, informe a su médico si tiene una infección grave antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA, debido a que **su médico debe retrasar el tratamiento hasta que la infección se resuelva**.

Los pacientes tratados con LEMTRADA tienen mayor riesgo de desarrollar una infección por herpes (por ejemplo, **úlceras bucales**). En general, una vez que un paciente ha tenido una infección por herpes, tiene un mayor riesgo de desarrollar otra. También es posible desarrollar una infección por herpes por primera vez. Se recomienda que el médico prescriba un tratamiento apropiado para reducir las posibilidades de

desarrollar una infección por herpes, que se debe tomar durante los días en que se administre el tratamiento con LEMTRADA y durante el mes siguiente al tratamiento.

Además, también se pueden producir infecciones que pueden provocar **anormalidades del cuello del útero** (cérvix). Por ello, se recomienda que todas las pacientes se realicen una revisión anual, tipo frotis cervical. Su médico le indicará qué pruebas necesita.

Se han notificado infecciones por un virus llamado **citomegalovirus** en pacientes tratados con LEMTRADA. La mayoría de los casos se produjeron en los dos meses siguientes a la administración de alemtuzumab. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas de infección, como fiebre o ganglios inflamados.

Los pacientes tratados con LEMTRADA tienen también un riesgo alto de desarrollar **infección por listeria** (una infección bacteriana causada por la ingestión de alimentos contaminados). La infección por listeria puede causar una enfermedad grave, incluyendo meningitis, pero se puede tratar con los medicamentos apropiados. Para reducir este riesgo, se debe evitar comer carnes crudas o poco hechas, quesos frescos y productos lácteos no pasteurizados dos semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después del tratamiento con LEMTRADA.

En pacientes tratados con LEMTRADA se ha notificado neumonitis (inflamación del tejido pulmonar). La mayor parte de los casos sucedieron en el primer mes después del tratamiento con LEMTRADA. Debe informar a su médico de síntomas como dificultad para respirar, tos, pitos, dolor u opresión de pecho, sangrado al toser, debido a que estos síntomas pueden ser causados por la neumonitis.

Si vive en una zona donde es común la **tuberculosis**, puede que tenga un mayor riesgo de padecerla. Su médico programará pruebas para la detección de la tuberculosis.

Si es portador del **virus de la hepatitis B o hepatitis C** (que afectan al hígado), es necesario un mayor cuidado antes de recibir LEMTRADA ya que se desconoce si el tratamiento puede conducir a la activación de la infección, que podría posteriormente, dañar el hígado.

- **Inflamación de la vesícula biliar**

LEMTRADA puede aumentar la posibilidad de que la vesícula biliar se inflame. Ésta puede ser una afección médica grave que puede ser potencialmente mortal. Debe informar a su médico si tiene síntomas como dolor de estómago o malestar, fiebre, náuseas o vómitos.

- **Diagnóstico previo de cáncer**

Si se le diagnosticó cáncer en el pasado, informe a su médico.

- **Vacunas**

Se desconoce si LEMTRADA afecta a la respuesta a las vacunas. Si no ha completado las vacunaciones estándar necesarias, el médico valorará si debe recibirlas antes del tratamiento con LEMTRADA. En particular, su médico considerará vacunarle de varicela si aún no la ha padecido. Cualquier vacunación deberá administrarse, al menos, 6 semanas antes de comenzar un ciclo de tratamiento con LEMTRADA.

NO debe recibir determinados tipos de vacunas (**vacunas de virus vivos**) si ha recibido LEMTRADA recientemente.

Niños y adolescentes

LEMTRADA no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha estudiado en pacientes de EM menores de esa edad.

Otros medicamentos y LEMTRADA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento (incluyendo vacunaciones o medicamentos a base de plantas).

Aparte de LEMTRADA, existen otros tratamientos (incluyendo los de EM o para tratar otras enfermedades) que pueden afectar al sistema inmunológico y, por tanto, afectar a su capacidad de combatir las infecciones. Si está utilizando alguno de estos medicamentos, puede que su médico le pida que deje de tomarlo antes de iniciar el tratamiento con LEMTRADA.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante cada ciclo del tratamiento con LEMTRADA y en los 4 meses siguientes tras cada ciclo.

Deberá tenerse un cuidado especial si se queda embarazada tras el tratamiento con LEMTRADA y experimenta un trastorno de tiroides durante el embarazo. Los trastornos de tiroides pueden causar daños en el bebé (ver sección 2 *Advertencias y precauciones – enfermedades autoinmunes*).

Lactancia

Se desconoce si LEMTRADA pasa al bebé a través de la leche materna, pero existe una posibilidad de que esto ocurra. Se recomienda interrumpir la lactancia materna durante cada ciclo del tratamiento con LEMTRADA y durante 4 meses tras cada ciclo del tratamiento. No obstante, la leche materna puede ser beneficiosa (puede proteger al bebé de infecciones), así que consulte a su médico si piensa dar el pecho a su bebé y él/ella le aconsejará lo mejor para usted y su bebé.

Fertilidad

LEMTRADA podría permanecer en su cuerpo durante el ciclo de tratamiento y hasta 4 meses después. Se desconoce si LEMTRADA tiene efectos en la fertilidad durante este periodo. Consulte con su médico si está pensando en tener hijos. No hay evidencia de que LEMTRADA tenga un impacto en la fertilidad del hombre.

Conducción y uso de máquinas

Muchos pacientes experimentan efectos adversos en el momento de la perfusión con LEMTRADA o en las 24 horas siguientes y algunos de estos efectos, por ejemplo, mareo, podrían hacer que conducir o utilizar máquinas no resultara seguro. Si le ocurriera, interrumpa estas actividades hasta que se encuentre mejor.

LEMTRADA contiene potasio y sodio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol de **potasio** (39 mg) por perfusión; esto es esencialmente “exento de potasio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de **sodio** (23 mg) por perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administrará LEMTRADA

Su médico le explicará cómo se administra LEMTRADA. En caso de duda pregunte a su médico.

El tratamiento inicial que recibirá consistirá en una perfusión al día durante 5 días (ciclo 1) y un año después una perfusión por día durante 3 días (ciclo 2).

Entre los dos ciclos no recibirá tratamiento con LEMTRADA. Dos ciclos de tratamiento pueden reducir la actividad de la EM hasta 6 años.

Algunos pacientes, si tienen síntomas o signos de enfermedad EM después de los dos ciclos iniciales, podrían recibir adicionalmente uno o dos ciclos de tratamiento consistiendo en una perfusión al día durante 3 días. Estos ciclos de tratamiento adicionales se pueden administrar doce meses o más después del tratamiento anterior.

La dosis diaria máxima es de una perfusión.

LEMTRADA se le administrará por perfusión en la vena. Cada perfusión dura unas 4 horas. La supervisión para detectar efectos adversos y las pruebas periódicas debe continuar durante 4 años después de la última perfusión.

Para ayudarle a comprender mejor la duración de los efectos del tratamiento y la duración del seguimiento necesario, consulte el siguiente diagrama.



***NOTA:** Un estudio de seguimiento de pacientes durante 6 años después de la primera perfusión (ciclo1) mostró que la mayoría de los pacientes no necesitaron tratamientos adicionales después de los 2 ciclos iniciales de tratamiento.

Seguimiento tras el tratamiento con LEMTRADA

Una vez que haya recibido LEMTRADA, se debe someter a pruebas periódicas para que cualquier posible efecto adverso se pueda diagnosticar y tratar con rapidez. Estas pruebas deben continuar hasta 4 años después de la última perfusión y se describen en la sección 4, *efectos adversos más importantes*.

Si recibe más LEMTRADA del que debe

Los pacientes a los que, accidentalmente, se les ha administrado demasiado LEMTRADA en una perfusión han experimentado reacciones graves, como dolor de cabeza, erupción, presión arterial baja o aumento de la frecuencia cardíaca. Dosis mayores de la recomendada pueden provocar reacciones a la perfusión más graves o de mayor duración (ver sección 4) o un efecto mayor en el sistema inmunológico. El tratamiento consiste en interrumpir la administración de LEMTRADA y tratar los síntomas.

Si olvidó usar LEMTRADA

Es poco probable que se olviden de su dosis ya que es administrada por un profesional sanitario. Sin embargo, tenga en cuenta que en caso de que omitieran una dosis, no se debe administrar el mismo día que una dosis programada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los **efectos adversos más importantes** son las **enfermedades autoinmunes** descritas en la sección 2, entre las que se incluyen:

- **PTI (trastorno hemorrágico)**, (frecuentes – puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): puede presentarse como pequeñas manchas de color rojo, rosa o morado dispersas por la piel; propensión a los cardenales; hemorragias en caso de corte más difíciles de detener; periodos menstruales más abundantes, más largos o más frecuentes de lo normal; sangrado entre periodos menstruales; sangrado de nueva aparición o más largo de lo habitual de las encías o de la nariz; o tos con sangre

- **trastornos del riñón**, (raros – pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): pueden presentarse como sangre en la orina (la orina puede ser roja o de color té) o como hinchazón de piernas o pies. También puede provocar daño en los pulmones y provocar tos con sangre.

Si experimenta cualquiera de estos signos o síntomas relacionados con trastornos de los riñones o hemorrágicos, informe inmediatamente a su médico. Si no puede ponerse en contacto con su médico, busque atención médica inmediata.

- **trastornos del tiroides** (muy frecuentes – pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): pueden presentarse como sudoración excesiva; aumento o pérdida de peso sin explicación; hinchazón ocular; nerviosismo; ritmo cardíaco acelerado; sensación de frío; empeoramiento del cansancio; o estreñimiento de nueva aparición.
- **trastornos de los glóbulos rojos y de los glóbulos blancos** (poco frecuentes – pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) diagnosticados a partir de los análisis de sangre.

Todos estos efectos adversos graves pueden aparecer años después de la administración de LEMTRADA. **Si experimenta cualquiera de estos signos o síntomas, informe inmediatamente a su médico.** También se le realizarán análisis de sangre y orina, de forma periódica, para asegurar que si desarrolla alguna de estas enfermedades, **sea tratada con rapidez.**

Resumen de las pruebas que se le realizarán para controlar la aparición de condiciones autoinmunes:

Prueba	¿Cuándo?	Duración
Análisis de sangre (para diagnosticar todos los efectos adversos graves importantes mencionados con anterioridad)	Antes de comenzar el tratamiento y cada mes después del tratamiento	Hasta 4 años después de la última perfusión de LEMTRADA
Análisis de orina (prueba adicional para diagnosticar trastornos del riñón)	Antes del inicio del tratamiento y cada mes cuando éste finalice	Hasta 4 años después de la última perfusión de LEMTRADA

Después de este periodo, si experimenta síntomas de PTI, trastornos de tiroides o riñón, su médico le realizará más pruebas. Debe seguir atento a los signos y síntomas de efectos adversos más allá de los cuatro años tal como se indica en la Guía para el Paciente, y también debe seguir llevando la Tarjeta de Paciente con usted.

Otro **efecto adverso importante** es un **aumento del riesgo de padecer infecciones** (consulte a continuación información sobre la frecuencia con que los pacientes experimentan infecciones). En la mayoría de los casos, estas infecciones son leves pero pueden producirse **infecciones graves**.

Si experimenta cualquiera de estos signos de infección, informe inmediatamente a su médico

- fiebre y/o escalofríos
- inflamación de las glándulas

Para ayudarle a reducir el riesgo de algunas infecciones, puede que su médico considere administrarle vacunación frente a la varicela y/u otras vacunaciones que piense que pueda necesitar (ver sección 2: *Qué necesita saber antes de empezar a usar LEMTRADA - Vacunas*). Puede que su médico también le prescriba un medicamento para las úlceras bucales (ver sección 2: *Qué necesita saber antes de empezar a usar LEMTRADA – Infecciones*).

Los **efectos adversos más frecuentes** son las **reacciones a la perfusión** (vea, a continuación, información sobre la frecuencia con la que las experimentan los pacientes), que pueden producirse en el momento de la

perfusión o en las 24 horas siguientes. En la mayoría de los casos, estas reacciones son leves pero pueden producirse reacciones graves. En ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas.

Para intentar reducir las reacciones a la perfusión, el médico le administrará medicamentos (corticosteroides) antes de cada una de las 3 primeras perfusiones de un ciclo de LEMTRADA. Para limitar estas reacciones también se pueden administrar otros tratamientos antes de la perfusión o cuando se experimenten los síntomas. Además, se le vigilará durante la perfusión y hasta 2 horas después de que esta haya finalizado. En caso de reacciones graves, la perfusión se puede ralentizar o incluso detenerse.

Consulte la **guía para el paciente de LEMTRADA** para obtener más información sobre estos eventos.

Estos son los **efectos adversos** que puede experimentar:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- **Reacciones a la perfusión** que pueden ocurrir en el momento de la perfusión o en las 24 horas siguientes: cambios en la frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, erupción, erupción por el cuerpo, fiebre, urticaria, escalofríos, picor, enrojecimiento de la cara y cuello, sensación de cansancio, náuseas
- **Infecciones:** infecciones de las vías respiratorias como resfriados y sinusitis, infecciones del tracto urinario, infecciones por herpes
- Descenso del número de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos, neutrófilos)
- Trastornos del tiroides como glándula tiroides hiperactiva o hipoactiva

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- **Reacciones a la perfusión** que pueden ocurrir en el momento de la perfusión o en las 24 horas siguientes: indigestión, malestar torácico, dolor, mareo, alteración del gusto, dificultad para dormir, dificultad para respirar o falta de aire, presión arterial baja, dolor en el lugar de perfusión
- **Infecciones:** tos, infección de oído, enfermedad tipo gripal, bronquitis, neumonía, muguet o candidiasis vaginal, herpes, úlceras bucales, glándulas hinchadas o aumentadas, gripe, infección por herpes zoster, infección de dientes
- aumento en el recuento de glóbulos blancos como neutrófilos, eosinófilos (tipos diferentes de células sanguíneas blancas), anemia, disminución en el porcentaje de glóbulos rojos, facilidad o excesivos moratones o sangrado, hinchazón de los ganglios
- respuesta inmunitaria exagerada
- dolor de espalda, cuello, brazos o piernas, dolor muscular, espasmos musculares, dolor articular, dolor de boca o garganta
- Inflamación de boca/encías/lengua
- malestar general, debilidad, vómitos, diarrea, dolor abdominal, gripe intestinal, hipo
- análisis hepático anómalo
- ardor de estómago
- anomalías que se pueden encontrar durante la exploración: sangre o proteínas en la orina, frecuencia cardíaca disminuida, latido cardíaco irregular o anómalo, presión arterial alta, función del riñón alterada, glóbulos blancos en orina
- contusión
- brote de EM
- temblor, pérdida de la sensibilidad, sensación de ardor o cosquilleo
- glándula tiroides hiperactiva o hipoactiva de tipo autoinmune, anticuerpos tiroideos o bocio (inflamación de la glándula tiroides del cuello)
- entumecimiento de brazos y/o piernas
- problemas de visión, conjuntivitis, enfermedad ocular asociada con enfermedad del tiroides
- sensación de mareo o pérdida del equilibrio, migraña
- sensación de ansiedad, depresión
- menstruación irregular, prolongada o anormalmente abundante
- acné, enrojecimiento de la piel, sudoración excesiva, decoloración de la piel, lesión en la piel, dermatitis
- sangrados de nariz, cardenales
- pérdida del pelo
- asma

- dolor muscular y de los huesos, malestar en el pecho

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- **Infecciones:** gripe intestinal, inflamación de las encías, hongos en las uñas, inflamación de las amígdalas, sinusitis aguda, infección de la piel por bacterias, neumonitis, infección por citomegalovirus
- pie de atleta
- frotis vaginal anómalo
- aumento de la sensibilidad, alteraciones sensoriales como entumecimiento, hormigueo y dolor, dolor de cabeza tensional
- visión doble
- dolor de oídos
- dificultad para tragar, irritación de garganta, tos productiva
- disminución de peso, aumento de peso, disminución de los glóbulos rojos, aumento de la glucosa en sangre, aumento del tamaño de los glóbulos rojos
- estreñimiento, reflujo ácido, sequedad de boca
- sangrado del recto
- sangrado de encías
- disminución del apetito
- ampollas, sudores nocturnos, hinchazón de la cara, eczema
- rigidez, malestar en brazos y piernas
- piedras en el riñón, excreción de cuerpos cetónicos en orina, enfermedad del riñón
- disminución/debilidad del sistema inmune
- tuberculosis
- inflamación de la vesícula biliar con o sin cálculos biliares (piedras)
- verrugas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- activación excesiva de glóbulos blancos asociada con inflamación (linfocitosis hemofagocítica)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- listeriosis/meningitis por listeria
- sangrado en los pulmones
- ataque al corazón
- accidente cerebrovascular (ictus)
- desgarros en las arterias vertebrales o carótidas (vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro)

Muestre la Tarjeta de Paciente y este prospecto a cualquier médico relacionado con su tratamiento y no sólo al neurólogo.

También encontrará esta información en la Tarjeta de Paciente y la guía para el paciente que le ha proporcionado su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LEMTRADA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su dilución debido al posible riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza de forma inmediata, las condiciones y los tiempos de conservación empleados antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 8 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, protegido de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LEMTRADA

El **principio activo** es alemtuzumab.

Cada vial contiene 12 mg de alemtuzumab en 1,2 ml.

Los **demás componentes** son:

- fosfato disódico dihidratado (E339)
- edetato disódico
- cloruro de potasio (E508)
- dihidrógeno fosfato de potasio (E340)
- polisorbato 80 (E433)
- cloruro sódico
- agua para preparaciones inyectables

Aspecto de LEMTRADA y contenido del envase

LEMTRADA es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) transparente e incoloro o ligeramente amarillo que se incluye en un vial de vidrio con tapón.

Hay 1 vial en cada caja.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

Responsable de la fabricación

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Reino Unido

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 6003 400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44353 (0) 403 56 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

Para ayudar a formar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos y las instrucciones de qué hacer en caso de que ocurran determinados efectos adversos, están disponibles los siguientes materiales de minimización de riesgos:

- 1 Tarjeta de Paciente: Para que el paciente la presente a otros profesionales sanitarios para advertirles del uso de LEMTRADA en el paciente.
- 2 Guía para el Paciente: Para más información sobre reacciones autoinmunes, infecciones y otro tipo de información.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**Información sobre minimización de riesgos – condiciones autoinmunes**

- Es extremadamente importante que el paciente comprenda el compromiso de realizarse las pruebas periódicas (durante los 4 años siguientes a la última perfusión) aunque no tenga síntomas y la enfermedad esté bien controlada.
- Junto con el paciente, necesita planificar y gestionar los controles periódicos.
- Los pacientes no cumplidores pueden necesitar asesoramiento adicional para resaltar los riesgos de saltarse las pruebas periódicas programadas.
- Debe controlar los resultados de las pruebas y permanecer alerta ante cualquier síntoma de reacción adversa.
- Revise el prospecto y la guía para el paciente de LEMTRADA con su paciente. Recuerde al paciente que debe estar alerta ante cualquier síntoma relacionado con condiciones autoinmunes y que debe buscar ayuda médica en caso de duda.

También hay materiales educativos disponibles para los profesionales sanitarios:

- Guía de LEMTRADA para profesionales sanitarios
- Módulo de formación de LEMTRADA

- Check-list para el médico prescriptor de LEMTRADA

Lea la Ficha Técnica (disponible en el sitio web de la EMA mencionado anteriormente) para obtener más información.

Información para preparar la administración de LEMTRADA y supervisar al paciente

- Los pacientes deben ser medicados con corticosteroides inmediatamente antes de la perfusión con LEMTRADA durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. También se puede considerar el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos antes de la administración de LEMTRADA.
- Durante el tratamiento y hasta 1 mes después, se debe administrar un antiherpético oral a todos los pacientes. En los ensayos clínicos, se administraron 200 mg de aciclovir dos veces al día o equivalente a los pacientes.
- Las pruebas basales completas y cribados están descritos en el apartado 4 de la Ficha Técnica.
- El contenido del vial se debe examinar visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta decoloración, no se debe utilizar.
NO AGITAR LOS VIALES ANTES DE UTILIZARLOS.
- Siga técnicas asépticas para extraer 1,2 ml de LEMTRADA del vial e inyecte en 100 ml de una solución para perfusión de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o una solución para perfusión de glucosa (5%). La bolsa se debe invertir suavemente para mezclar la solución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada.
- Administre la solución para perfusión de LEMTRADA por vía intravenosa durante un periodo de unas 4 horas.
- No se deben añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de LEMTRADA ni tampoco perfundirlos simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.
- Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución, debido al posible riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza de forma inmediata, las condiciones y los tiempos de conservación empleados antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 8 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, protegido de la luz.
- Se deben seguir los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación. La eliminación de cualquier resto o material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Después de cada perfusión, se debe observar al paciente durante 2 horas para detectar posibles reacciones asociadas a la perfusión. Se puede iniciar tratamiento sintomático si fuera necesario -ver Ficha Técnica. Siga realizando pruebas analíticas al paciente cada mes para detectar enfermedades autoinmunes, hasta 4 años después de la última perfusión. Consulte la guía de LEMTRADA para profesionales sanitarios para obtener más información, o lea la Ficha Técnica disponible en el sitio web de la EMA mencionado anteriormente.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para alemtuzumab, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante el período de notificación se identificaron casos graves de hemorragia alveolar pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (hemorrágico e isquémico) y disección arterial cérvico cerebral (vertebral y carotídea) que se produjeron con una relación temporal cercana a la perfusión de alemtuzumab. Previamente se han observado casos de infarto de miocardio durante el uso de alemtuzumab para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B.

En base a 7 notificaciones de casos de linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes tratados con alemtuzumab para esclerosis múltiple, se estableció una asociación causal entre el tratamiento con alemtuzumab y la aparición de linfohistiocitosis hemofagocítica. Dos de los siete casos fueron mortales.

Se identificaron casos de muerte y amenaza para la vida de hepatitis autoinmune y daño hepático. No se pudo establecer por completo una causalidad en base a los datos presentados, sin embargo, debido a la gravedad de estos acontecimientos, está justificado añadir una advertencia.

Para la hemorragia alveolar pulmonar temporalmente asociada, el accidente cerebrovascular (hemorrágico e isquémico) temporalmente asociado, la disección arterial cérvico cerebral temporalmente asociada y la linfohistiocitosis hemofagocítica, no se observaron casos en los ensayos clínicos del titular de la autorización de comercialización. Por lo tanto, en base a una estimación del límite superior del intervalo de IC del 95% en la población de seguridad, se estimó la frecuencia de la reacción adversa al medicamento como rara. Para el infarto de miocardio temporalmente asociado, en estudios observacionales se notificó 1 caso y la frecuencia se estimó como rara.

Los casos publicados en el período de notificación hicieron hincapié en que los pacientes con trastornos de tiroides en curso tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves de tiroides. Por lo tanto, se reforzó que en pacientes con trastorno tiroideo en curso, alemtuzumab solo se debe administrar si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

Doce casos poscomercialización de neutropenia, aparentemente sin factores de confusión, tuvieron un inicio temporal dentro de los 2 meses de la perfusión de Lemtrada. Todos los casos cumplieron con los criterios de gravedad de muerte, amenaza para la vida, o Grado 3/Grado 4/intensidad grave con tiempo de aparición ≤ 2 meses.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para alemtuzumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene alemtuzumab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.