

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 nutritivo.

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 como único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o
- pacientes que rápidamente evolucionen a esclerosis múltiple remitente recurrente grave definida por 2 o más brotes incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con LEMTRADA solo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en un hospital con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y la gestión puntual de las reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones.

Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, 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 (ver sección 4.1 y 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 al menos 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 al menos 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 completa resolución.

Pacientes con hipertensión no controlada.

Pacientes con antecedentes de disección arterial cervicocefálica.

Pacientes con antecedentes de ictus.

Pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio.

Pacientes con coagulopatía conocida, en tratamiento antiagregante o anticoagulante.

Pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes (además de EM).

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 pasado al menos 48 meses de la administración del segundo ciclo de tratamiento. Si se administrara un ciclo adicional, se debe continuar con el seguimiento hasta al menos 48 meses después de la última perfusión.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Autoinmunidad

El tratamiento puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de enfermedades de origen autoinmune que pueden ser graves y potencialmente mortales. Las enfermedades autoinmunes notificadas incluyen trastornos de tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), nefropatías (por ejemplo, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular), hepatitis autoinmune (HAI), hemofilia A adquirida, púrpura trombocitopénica trombótica, sarcoidosis y encefalitis autoinmune. En el ámbito poscomercialización, se ha observado pacientes con trastornos autoinmunes múltiples tras el tratamiento con LEMTRADA. Se debe evaluar a los pacientes que desarrollan autoinmunidad para otras enfermedades de origen autoinmune (ver sección 4.3). Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de forma tardía de trastornos autoinmunes después del período de control de 48 meses.

Hemofilia A adquirida

Se han notificado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos anti-factor VIII) tanto en ensayos clínicos como en el ámbito poscomercialización. Por lo general, los pacientes presentan hematomas subcutáneos espontáneos y moratones extensos, aunque se puede producir hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal u otros tipos de sangrado. Se debe realizar un estudio de coagulopatía que incluya TPT en todos los pacientes que presenten estos síntomas. En caso de TPT prolongado, el paciente debe ser derivado a un hematólogo. Se debe educar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida y buscar atención médica inmediata, si se observa alguno de estos síntomas.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Se ha notificado el desarrollo de PTT en pacientes tratados con LEMTRADA durante el uso en la poscomercialización, incluyendo un caso de muerte. La PTT es una condición grave que requiere evaluación urgente y tratamiento rápido, y se puede desarrollar varios meses después de la última perfusión con LEMTRADA. La PTT se puede caracterizar por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos, fiebre e insuficiencia renal.

Encefalitis autoinmune

Se han notificado casos de encefalitis autoinmune en pacientes tratados con LEMTRADA. La encefalitis autoinmune se caracteriza por un inicio subagudo (con progresión rápida durante meses) de deterioro de la memoria, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos, generalmente en combinación con nuevos hallazgos neurológicos focales y convulsiones. Los pacientes con sospecha de encefalitis autoinmune se deben someter a neuroimagen (RM), EEG, punción lumbar y pruebas serológicas para biomarcadores apropiados (p. ej., autoanticuerpos neurales) para confirmar el diagnóstico y excluir etiologías alternativas.

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 al menos 48 meses después de la última perfusión. Después de este periodo, las pruebas se deben realizar en base a los hallazgos clínicos que sugieren 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.

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 o hemofilia A adquirida (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 al menos 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 al menos 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 que sugieren 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). 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 el ámbito poscomercialización varios pacientes que desarrollaron HAI confirmada por biopsia habían desarrollado previamente trastornos tiroideos autoinmunes.

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 o en caso de embarazo.

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, incluyendo neutropenia. 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 hepatitis autoinmune (incluyendo casos mortales y casos que requirieron de trasplante hepático) y daño hepático relacionado con infecciones (ver sección 4.3). Se deben realizar pruebas de la función hepática antes del tratamiento inicial y en intervalos mensuales hasta al menos 48 meses después de la última perfusión. Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de hepatitis autoinmune, daño hepático y síntomas relacionados.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso en la poscomercialización, se ha notificado LHH (incluyendo casos mortales) 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. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y citopenias. 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 informar a los pacientes acerca de los síntomas de la LHH y tiempo de aparición. Se debe evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmune patológica, y se debe considerar un diagnóstico de LHH.

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 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 al menos 2 horas después de ésta. Se debe considerar extender el tiempo de observación (hospitalización), según corresponda. En caso de reacciones graves a la perfusión, la perfusión intravenosa se debe interrumpir de inmediato. Deben existir recursos disponibles para tratar las reacciones graves o de anafilaxia (ver más abajo).

Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA)

Durante el uso en la poscomercialización, se notificó la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA) en pacientes tratados con LEMTRADA. ESIA es una condición inflamatoria rara que requiere evaluación y tratamiento urgentes. Los pacientes con ESIA pueden tener una combinación de los siguientes signos y síntomas: fiebre, artritis, erupción y leucocitosis en ausencia de infecciones, tumores malignos y otras afecciones reumáticas. Considere la interrupción o suspensión del tratamiento con LEMTRADA si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

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

Durante el uso en la poscomercialización, se han notificado acontecimientos adversos raros, graves, a veces mortales e impredecibles de varios sistemas de órganos. En la mayoría de los casos, el tiempo de inicio estuvo dentro de los días 1 a 3 de la perfusión de LEMTRADA. Se han producido reacciones después de cualquiera de las dosis y también después del segundo ciclo. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas, y del tiempo de aparición de los acontecimientos. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si presentan cualquiera de estos síntomas y se les debe informar sobre el posible retraso en la aparición.

Ictus hemorrágico

Varios de los pacientes notificados tenían menos de 50 años y no tenían antecedentes de hipertensión, trastornos hemorrágicos o anticoagulantes concomitantes o inhibidores plaquetarios. En algunos pacientes hubo un aumento de la presión arterial desde el inicio antes de la hemorragia.

Isquemia e infarto de miocardio

Varios de los pacientes notificados tenían menos de 40 años y no tenían factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Se observó que en algunos pacientes, la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca eran temporalmente anómalas durante la perfusión.

Diseción de las arterias cervicocefálica

Se han notificado casos de disecciones arteriales cervicocefálica, incluidas disecciones múltiples, tanto en los primeros días después de la perfusión de LEMTRADA como después, en el primer mes después de la perfusión.

Hemorragia alveolar pulmonar

Los casos notificados de acontecimientos asociados temporalmente no estaban relacionados con la enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

La trombocitopenia notificada ocurrió dentro de los primeros días después de la perfusión (a diferencia de la PTI). A menudo estaba autolimitada y era relativamente leve, aunque en muchos casos se desconocía la severidad y el desenlace.

Pericarditis

Se han notificado casos raros de pericarditis, derrame pericárdico y otros eventos pericárdicos, tanto como parte de la reacción aguda de perfusión como con un inicio posterior.

Neumonitis

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 falta de aliento, tos, sibilancias, dolor u opresión de pecho y hemoptisis.

Instrucciones de perfusión para reducir las reacciones graves asociadas temporalmente con la perfusión de LEMTRADA

- Evaluaciones previas a la perfusión:
 - obtener un ECG basal y constantes vitales, incluida la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial,
 - realizar pruebas de laboratorio (hemograma completo con recuento diferencial, transaminasas séricas, creatinina sérica, función tiroidea y análisis de orina con microscopía).
- Durante la perfusión:
 - realizar una monitorización continua/frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, presión arterial y el estado clínico general de los pacientes.
 - Suspender la perfusión
 - En caso de un acontecimiento adverso grave

- Si el paciente muestra síntomas clínicos que sugieren el desarrollo de un acontecimiento adverso grave asociado con la perfusión (isquemia, ictus hemorrágico, disección arterial cervicocéfálica o hemorragia alveolar pulmonar).
- Después de la perfusión:
 - Se recomienda la observación de las reacciones a la perfusión durante al menos 2 horas después de la perfusión de LEMTRADA. Los pacientes que han presentado síntomas clínicos que sugieren desarrollo de un acontecimiento adverso grave asociado temporalmente con la perfusión (isquemia, ictus hemorrágico, disección arterial cervicocéfálica o hemorragia alveolar pulmonar) se deben controlar estrechamente hasta la completa resolución de los síntomas. El tiempo de observación (hospitalización) se debe extender según corresponda. Se debe educar a los pacientes sobre el posible retraso en la aparición de reacciones asociadas a la perfusión y se les debe indicar que informen sobre los síntomas, y busquen atención médica adecuada. Se deben realizar recuentos plaquetarios inmediatamente después de la perfusión en los días 3 y 5 del primer ciclo de perfusión, así como inmediatamente después de la perfusión en el día 3 de cualquier ciclo posterior. La trombocitopenia clínicamente significativa se debe seguir hasta la resolución. Se debe considerar la derivación a un hematólogo para su control.

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 con las directrices locales.

Se ha notificado en pacientes tratados con LEMTRADA infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB), incluidos la reactivación y los casos graves y a veces mortales de hepatitis por VEB.

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.

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.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han notificado casos raros de LMP (incluyendo casos mortales) en pacientes con EM después del tratamiento con alemtuzumab. Se deben monitorizar los pacientes tratados con alemtuzumab para detectar cualquier signo que pueda sugerir LMP. Los factores de riesgo de especial importancia incluyen el tratamiento inmunosupresor previo, en particular otros tratamientos para la EM con riesgo conocido de causar LMP.

Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Antes del inicio y la re-administración del tratamiento con alemtuzumab, se debe realizar una RM y evaluar si hay signos consistentes con LMP. Se deben realizar evaluaciones adicionales, incluidas pruebas en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, según corresponda. El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas sugestivos de LMP que el paciente puede no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). También se debe aconsejar a los pacientes que informen a sus familiares o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los que el paciente no sea consciente. Se debe considerar la LMP como un diagnóstico diferencial en cualquier paciente con EM que tome alemtuzumab que presente síntomas neurológicos y/o nuevas lesiones cerebrales en la RM.

Si se ha diagnosticado LMP, no se debe iniciar ni reiniciar el tratamiento con alemtuzumab.

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 poscomercialización, 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 exámenes clínicos y 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 enfermedades autoinmunes:

- recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa, transaminasas séricas y niveles de creatinina en suero (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces).
- analítica 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).

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.

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 cardiotóxicos.

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 esperma.

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 poscomercialización

Clasificación de órganos y sistemas	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, tuberculosis, infección por citomegalovirus		Infección por Listeriosis/Listeria meningitis, por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incluida la reactivación)
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, hemofilia A adquirida	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas*, hipersensibilidad incluyendo anafilaxis*	Sarcoidosis		
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*	Brote de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*, migraña*	Alteración sensitiva, hiperestesia, cefalea tensional, encefalitis autoinmune		Ictus hemorrágico e isquémico **, disección arterial cervicocefálica**
Trastornos oculares		Conjuntivitis, oftalmopatía endocrina, visión borrosa	Diplopia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oído		
Trastornos cardiacos	Taquicardia*	Bradicardia*, palpitaciones*	Fibrilación auricular*		Isquemia **, 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, neumonitis		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		Hepatitis autoinmune, hepatitis (asociada con infección por VEB)
Trastornos de la piel y	Urticaria*, erupción*,	Eritema*, equimosis,	Ampollas, sudores		

del tejido subcutáneo	prurito*, erupción generalizada*	alopecia, hiperhidrosis, acné, lesiones en la piel, dermatitis	nocturnos, hinchazón de la cara, eczema, vitíligo, alopecia areata		
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		Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA)
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 traumáticas, intoxicaciones y		Contusión, reacción relacionada con la			

complicaciones de procedimientos terapéuticos		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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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 brotes 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 brotes en los 2 años anteriores.		Pacientes con EM activa, definido como al menos 2 brotes en los 2 años anteriores, y 1 o más lesiones realizadas 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 brote durante el tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámico 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).

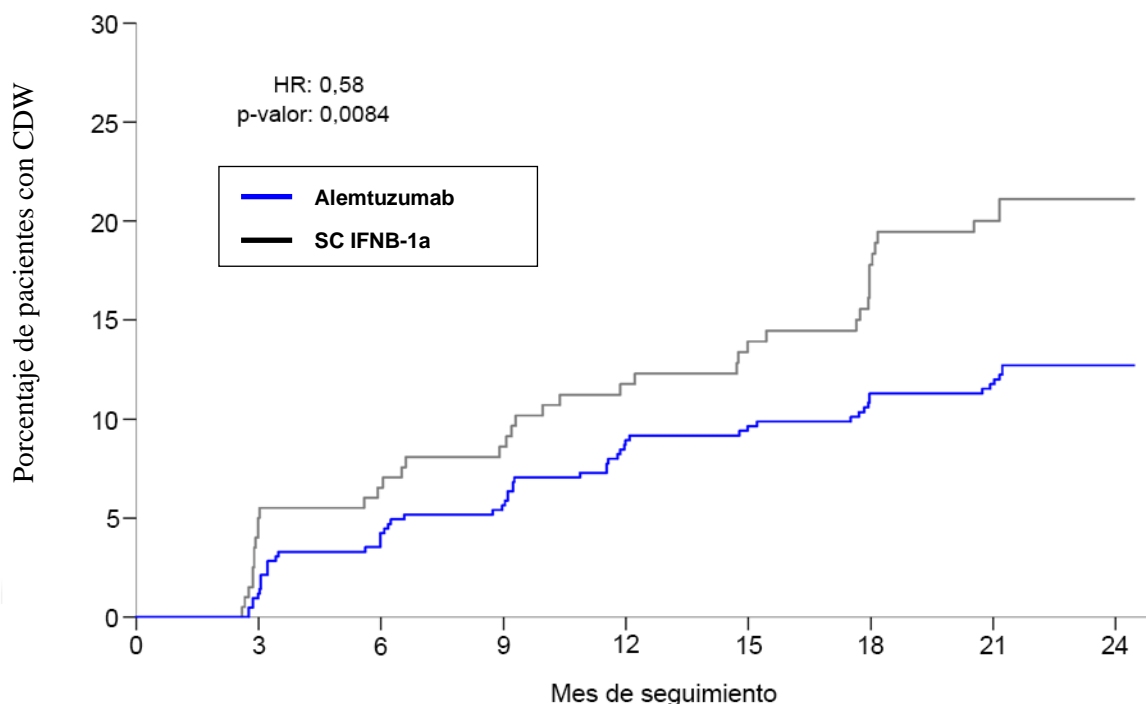
Los resultados de los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 3.

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				
Tasa de brotes ¹ Tasa anualizada de brotes (TAB) (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 brotes 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: TAB 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 del brote

En línea con el efecto en la tasa de brotes, 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 brotes graves (61% reducción, $p=0,0056$) y un número significativamente menor de brotes 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 brotes graves (48% reducción, $p=0,01216$) y un número significativamente menor de brotes 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 TAB 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 ($p < 0,0001$).

En el subgrupo de pacientes con EMRR con 2 o más brotes en el año anterior y al menos 1 lesión T1 realizada con Gd al inicio del estudio, la tasa anualizada de brotes fue de 0,26 (IC 95%: 0,20, 0,34) en el grupo tratado con Lemtrada (n = 205) y 0,51 (IC 95%: 0,40, 0,64) en el grupo IFNB-1a (n = 102) ($p < 0,0001$). Este análisis sólo incluye datos de estudios de Fase 3 (CAMMS324 y CAMMS323) debido a diferencias en los algoritmos de adquisición de RM entre los estudios de Fase 2 y Fase 3. Estos resultados se obtuvieron de un análisis *post hoc* y se deben interpretar con cautela.

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 brote 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 brote 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 TABs 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 brote, 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 TAB 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 TAB, 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.

Immunogenicidad

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 dihidratado
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

4 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

Julio 2023

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

