

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y eficaz de LEMTRADA. Consulte la información de prescripción completa de LEMTRADA.

LEMTRADA® (alemtuzumab), inyección, para uso intravenoso  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2001

### ADVERTENCIA: AUTOINMUNIDAD, REACCIONES A LA INFUSIÓN, ACCIDENTES CEREBROVASCULARES Y NEOPLASIAS MALIGNAS

Consulte la información de prescripción completa para ver todas las advertencias destacadas.

- LEMTRADA produce trastornos autoinmunes graves, en ocasiones mortales, tales como trombocitopenia inmunitaria y enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular. Monitoree los hemogramas completos con diferencial, los niveles de creatinina en suero y el análisis de orina con recuentos celulares mensualmente hasta 48 meses después de la última dosis. (5.1)
- LEMTRADA produce reacciones a la infusión graves y potencialmente mortales. LEMTRADA se debe administrar en un entorno con el equipamiento y el personal adecuados para controlar casos de anafilaxia o reacciones graves a la infusión. Monitoree a los pacientes durante dos horas después de cada infusión. Advierta a los pacientes que también pueden producirse reacciones graves a la infusión después del período de monitoreo de 2 horas. (5.2)
- Se han informado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales dentro de los 3 días posteriores a la administración de LEMTRADA. Informe a los pacientes para que busquen atención médica inmediatamente si tienen síntomas de un accidente cerebrovascular. (5.3)
- LEMTRADA puede incrementar el riesgo de neoplasias malignas, que incluyen cáncer de tiroides, melanoma y trastornos linfoproliferativos. Realice exámenes iniciales y anuales de la piel. (5.4)
- LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido de distribución. (5.5)

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencia destacada	9/2020
Posología y administración, Instrucciones para la infusión (2.5)	9/2020
Contraindicaciones (4)	9/2020
Advertencias y precauciones, Autoinmunidad (5.1)	4/2021
Advertencias y precauciones, Reacciones a la infusión (5.2)	9/2020
Advertencias y precauciones, Trastornos tiroideos (5.8)	9/2020
Advertencias y precauciones, LHH (5.11)	5/2020
Advertencias y precauciones, TTP (5.12)	4/2021
Advertencias y precauciones, Hemofilia A adquirida (5.13)	9/2020
Advertencias y precauciones, Infecciones (5.14)	9/2020

### INDICACIONES Y USO

- LEMTRADA es un anticuerpo monoclonal citotóxico dirigido al CD52 indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), que incluyen la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa en adultos. Debido a su perfil de seguridad, por lo general, se debe reservar el uso de LEMTRADA para los pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a dos o más medicamentos indicados para el tratamiento de la EM (*consulte Advertencias y precauciones [5]*). (1)  
**Limitaciones de uso:**  
Debido a su perfil de seguridad, no se recomienda el uso de LEMTRADA en pacientes con síndrome aislado clínicamente (SAC) (*consulte Advertencias y precauciones [5]*). (1)

### POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- Se requieren pruebas iniciales de laboratorio antes de comenzar con el tratamiento. (2.1)
- Administre LEMTRADA por infusión intravenosa en el transcurso de 4 horas durante 2 o más ciclos de tratamiento:  
Tratamiento inicial de 2 ciclos:
  - o Primer ciclo: 12 mg/día durante 5 días consecutivos. (2.3)
  - o Segundo ciclo: 12 mg/día durante 3 días consecutivos, 12 meses después del primer ciclo de tratamiento. (2.3)De ser necesario, se podrán administrar ciclos siguientes de tratamiento de 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg), al menos 12 meses después de la última dosis de algún ciclo de tratamiento previo. (2.3)

- Administre corticosteroides antes de la infusión de LEMTRADA los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento. (2.2)
- Administre antiviricos para la profilaxis antiherpética a partir del primer día de la administración de LEMTRADA y durante un plazo mínimo de 2 meses después de finalizarla o hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea superior a 200 células/microlitro, lo que suceda último. (2.2)
- Se debe diluir el medicamento antes de administrarlo. (2.4)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 12 mg/1.2 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida o reacciones anafilácticas al alemtuzumab o alguno de los excipientes de LEMTRADA (4)
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (4)
- Infección activa (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Trombocitopenia inmunitaria:** Obtenga hemogramas completos con diferencial antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente hasta los 48 meses posteriores a la última infusión. (5.6)
- **Nefropatías glomerulares:** Obtenga los niveles de creatinina en suero, el análisis de orina con recuentos celulares y el cociente proteína/creatinina en orina antes de comenzar el tratamiento. Monitoree mensualmente los niveles de creatinina en suero y el análisis de orina con recuentos celulares hasta 48 meses después de la última infusión. (5.7)
- **Trastornos tiroideos:** Realice pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento y, luego, cada 3 meses hasta los 48 meses posteriores a la última infusión. (5.8)
- **Otras citopenias autoinmunes:** Monitoree los hemogramas completos con diferencial de forma mensual hasta los 48 meses posteriores a la última infusión. (2.6, 5.9)
- **Hepatitis autoinmune:** Si se observan signos de disfunción hepática, mida inmediatamente los niveles de transaminasas y bilirrubina total en suero, y suspenda o interrumpa el tratamiento. (5.10)
- **Linfocitocitosis hemofagocítica:** Tenga en cuenta este diagnóstico y examine a los pacientes inmediatamente si tienen signos o síntomas de inflamación sistémica. Interrumpa la administración de LEMTRADA si no se determina una etiología alternativa. (5.11)
- **Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP):** Evalúe a los pacientes inmediatamente si tienen síntomas clínicos o hallazgos de laboratorio coherentes con TTP. Interrumpa la administración de LEMTRADA si se confirma la TTP o si no se determina una etiología alternativa. (5.12)
- **Hemofilia A adquirida:** Obtenga un panel de coagulopatía, incluido el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), en los pacientes que tienen signos tales como hematomas subcutáneos espontáneos, moretones extensos, hematuria, epistaxis, o hemorragia gastrointestinal o de otro tipo. (5.13)
- **Infecciones:** La administración está contraindicada en pacientes con infección activa. No administre vacunas con virus vivos luego de un ciclo de tratamiento de LEMTRADA. (4, 5.14)
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Suspenda la administración de LEMTRADA ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP. (5.15)

### REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 10\%$  y  $>$ interferón beta-1a), se incluyen las siguientes: sarpullido, dolor de cabeza, pirexia, nasofaringitis, náuseas, infección en vías urinarias, fatiga, insomnio, infección en vías respiratorias altas, infección vírica por herpes, urticaria, prurito, trastornos tiroideos, infección por hongos, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, diarrea, sinusitis, dolor orofaríngeo, parestesia, mareos, dolor abdominal, rubefacción y vómitos. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genzyme Corporation al 1-800-745-4447 (opción 2) o la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Embarazo:** Puede provocar daño fetal. (8.1)  
Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz en el transcurso del tratamiento y durante los 4 meses posteriores a un ciclo de tratamiento con LEMTRADA. (8.3)

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\***

**ADVERTENCIA: AUTOINMUNIDAD, REACCIONES A LA  
INFUSIÓN, ACCIDENTES CEREBROVASCULARES Y  
NEOPLASIAS MALIGNAS**

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Pruebas y procedimientos previos al tratamiento
- 2.2 Medicamentos previos y medicamentos concomitantes recomendados
- 2.3 Posología recomendada
- 2.4 Instrucciones de preparación
- 2.5 Instrucciones para la infusión
- 2.6 Análisis de laboratorio y monitoreos para evaluar la seguridad

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Autoinmunidad
- 5.2 Reacciones a la infusión
- 5.3 Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica
- 5.4 Neoplasias malignas
- 5.5 Programa REMS de LEMTRADA
- 5.6 Trombocitopenia inmunitaria
- 5.7 Nefropatías glomerulares, incluida la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular
- 5.8 Trastornos tiroideos
- 5.9 Otras citopenias autoinmunes
- 5.10 Hepatitis autoinmune
- 5.11 Linfocitopenia hemofagocítica
- 5.12 Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
- 5.13 Hemofilia A adquirida
- 5.14 Infecciones
- 5.15 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

5.16 Colecistitis alitiásica aguda

5.17 Neumonitis

5.18 Medicamentos con el mismo principio activo

**6 REACCIONES ADVERSAS**

6.1 Experiencia de ensayos clínicos

6.2 Linfopenia

6.3 Conducta suicida o ideas de suicidio

6.4 Inmunogenicidad

6.5 Experiencia posterior a la comercialización

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

8.4 Uso en pacientes pediátricos

8.5 Uso en pacientes geriátricos

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

16.1 Suministro

16.2 Almacenamiento y manipulación

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\*No se enumeran las secciones ni subsecciones que se omiten en la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### **ADVERTENCIA: AUTOINMUNIDAD, REACCIONES A LA INFUSIÓN, ACCIDENTES CEREBROVASCULARES Y NEOPLASIAS MALIGNAS**

- LEMTRADA produce trastornos autoinmunes graves, en ocasiones mortales, tales como trombocitopenia inmunitaria y enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular. Monitoree los hemogramas completos con diferencial, los niveles de creatinina en suero y los análisis de orina con recuentos celulares antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente hasta 48 meses después de la última dosis de LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- LEMTRADA produce reacciones a la infusión graves y potencialmente mortales. LEMTRADA se debe administrar en un entorno con el equipamiento y el personal adecuados para controlar casos de anafilaxia o reacciones graves a la infusión. Monitoree a los pacientes durante dos horas después de cada infusión. Advierta a los pacientes que también pueden producirse reacciones graves a la infusión después del período de monitoreo de 2 horas (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Se han informado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluidos accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos) dentro de los 3 días posteriores a la administración de LEMTRADA. Informe a los pacientes que deben buscar atención médica inmediatamente si tienen síntomas de un accidente cerebrovascular (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).
- LEMTRADA puede incrementar el riesgo de neoplasias malignas, que incluyen cáncer de tiroides, melanoma y trastornos linfoproliferativos. Realice exámenes iniciales y anuales de la piel (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).
- Debido al riesgo de autoinmunidad, reacciones a la infusión y neoplasias malignas, LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante distribución restringida conforme a un programa de Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) de LEMTRADA. Llame al 1-855-676-6326 para inscribirse en el programa REMS de LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

## 1 INDICACIONES Y USO

LEMTRADA está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), que incluyen la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa en adultos. Debido a su perfil de seguridad, por lo general, se debe reservar el uso de LEMTRADA para los pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a dos o más medicamentos indicados para el tratamiento de la EM (*consulte Advertencias y precauciones [5]*).

### Limitaciones de uso

Debido a su perfil de seguridad, no se recomienda el uso de LEMTRADA en pacientes con síndrome aislado clínicamente (SAC) (*consulte Advertencias y precauciones [5]*).

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

## 2.1 Pruebas y procedimientos previos al tratamiento

Se deben realizar pruebas iniciales de laboratorio antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA (*consulte Posología y administración [2.6]*). Además, antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*):

- complete toda vacunación necesaria al menos 6 semanas antes del tratamiento.
- determine si los pacientes tienen antecedentes de varicela o si se han vacunado contra el virus de la varicela-zóster (VVZ). Si este no es el caso, realice una prueba de anticuerpos contra el VVZ y evalúe la vacunación para aquellos pacientes con resultado negativo. Postergue el tratamiento con LEMTRADA hasta 6 semanas después de la administración de la vacuna contra el VVZ.
- realice pruebas de detección de tuberculosis según las pautas locales.
- indique a los pacientes que deben evitar posibles fuentes de contagio de *Listeria monocytogenes*.

## 2.2 Medicamentos previos y medicamentos concomitantes recomendados

### Corticoesteroides

Administre a los pacientes dosis altas de corticoesteroides (1000 mg de metilprednisolona o equivalente) inmediatamente antes de la infusión de LEMTRADA y durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Profilaxis antiherpética

Administre profilaxis con antiviricos para las infecciones víricas por herpes a partir del primer día de cada ciclo de tratamiento y durante un plazo mínimo de dos meses después del tratamiento con LEMTRADA o hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea de, al menos, 200 células/microlitro, lo que suceda último (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*).

## 2.3 Posología recomendada

- La posología recomendada de LEMTRADA es de 12 mg/día, administrados por infusión intravenosa durante 2 ciclos de tratamiento: 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.

De ser necesario, después del segundo ciclo de tratamiento, se podrán administrar ciclos posteriores de 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg), al menos 12 meses después de la última dosis de cualquier ciclo de tratamiento previo.

## 2.4 Instrucciones de preparación

Siga los pasos detallados a continuación para preparar la solución diluida de LEMTRADA para la infusión intravenosa:

- Inspeccione visualmente el envase de LEMTRADA en busca de partículas y cambio de color antes de la administración. No lo utilice si observa partículas o si ve que la solución cambió de color. No congele ni agite los viales antes de usarlos.

- Extraiga 1.2 mL de LEMTRADA del vial con una técnica aséptica dentro de una jeringa e inyéctelos en una bolsa de 100 mL de cloruro de sodio estéril al 0.9%, USP, o dextrosa en agua al 5%, USP.
- Invierta la bolsa con cuidado para mezclar la solución. Asegúrese de que la solución preparada sea estéril, dado que no contiene ningún conservante antimicrobiano. Todos los viales son desechables.

Antes de la administración, resguarde de la luz la solución diluida de LEMTRADA y almacénela durante un plazo máximo de 8 horas, ya sea a temperatura ambiente de 15 °C a 25 °C (59 °F a 77 °F) o en condiciones de refrigeración de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).

## 2.5 Instrucciones para la infusión

Infunda LEMTRADA en el transcurso de 4 horas dentro de las 8 horas posteriores a la dilución. Extienda la duración de la infusión según la indicación clínica.

Administre LEMTRADA en un entorno con el equipamiento y el personal adecuados para controlar la anafilaxia, las reacciones graves a la infusión, la isquemia miocárdica, el infarto del miocardio, y las reacciones adversas cerebrovasculares y respiratorias (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

No agregue ni infunda simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa. No administre el medicamento mediante una inyección intravenosa rápida o en embolada.

Realice un ECG inicial. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y de manera periódica durante esta. De ser necesario, administre el tratamiento sintomático pertinente para las reacciones a la infusión. Considere la interrupción inmediata de la infusión intravenosa si se producen reacciones graves a la infusión.

Observe a los pacientes para detectar reacciones a la infusión durante al menos 2 horas después de cada infusión de LEMTRADA. Evalúe períodos más extensos de observación según la indicación clínica. Informe a los pacientes que deben notificar los síntomas que se produzcan durante cada infusión y después de esta, dado que pueden ser indicios de la necesidad de intervención médica inmediata (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

## 2.6 Análisis de laboratorio y monitoreos para evaluar la seguridad

Mida el cociente proteína/creatinina en orina antes de comenzar el tratamiento. Realice las siguientes pruebas de laboratorio en el inicio y en intervalos periódicos hasta 48 meses después del último ciclo de tratamiento de LEMTRADA a fin de monitorear signos incipientes de efectos adversos posiblemente graves:

- Hemograma completo con diferencial (antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente)
- Niveles de creatinina en suero (antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente)
- Análisis de orina con recuentos celulares (antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente)
- Prueba de la función tiroidea, como los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (antes de comenzar el tratamiento y, luego, cada 3 meses)

- Niveles de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y bilirrubina total en suero (antes de comenzar el tratamiento y, luego, periódicamente)

Realice exámenes iniciales y anuales de la piel para detectar signos de melanoma (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Inyección: 12 mg/1.2 ml (10 mg/ml) en un vial de dosis única. LEMTRADA es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, que se debe diluir antes de la infusión intravenosa.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

LEMTRADA está contraindicado en los siguientes casos:

- pacientes con hipersensibilidad conocida o reacciones anafilácticas a alemtuzumab o alguno de los excipientes de LEMTRADA
- pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dado que LEMTRADA produce disminuciones prolongadas de los recuentos de linfocitos CD4+
- pacientes con infección activa

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Autoinmunidad**

El tratamiento con LEMTRADA puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones graves de origen autoinmune, que pueden ser potencialmente mortales.

En los estudios clínicos (de extensión abierta y controlados), los pacientes tratados con LEMTRADA experimentaron trastornos tiroideos (36.8%), trombocitopenia inmunitaria (2%) y nefropatías glomerulares (0.3%) (*consulte Advertencias y precauciones [5.7, 5.8, 5.9]*). Se observaron casos de vitíligo y anemia hemolítica autoinmune en el 0.3% de los pacientes. Se observaron casos de pancitopenia autoinmune (*consulte Advertencias y precauciones [5.9]*), trastornos indiferenciados del tejido conectivo y diabetes tipo 1 en el 0.2% de los pacientes, cada uno. Se produjeron casos de artritis reumatoide, epitelio patía pigmentaria retiniana y hemofilia A adquirida (anticuerpos antifactor VIII) (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*) en el 0.1% de los pacientes. Durante el uso posterior a la comercialización, se han informado casos de vasculitis, hepatitis autoinmune (*consulte Advertencias y precauciones [5.10]*), síndrome de Guillain-Barré (*consulte Reacciones adversas [6.5]*) y púrpura trombocitopénica trombótica (*consulte Advertencias y precauciones [5.12]*).

Se ha informado polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B), así como otros trastornos autoinmunes, generalmente en dosis más altas y frecuentes que las recomendadas para el tratamiento de la EM. Un paciente de oncología que se trató con alemtuzumab presentó un caso mortal de enfermedad injerto contra huésped asociada con la transfusión.

La madre puede transferir los autoanticuerpos al feto durante el embarazo. Se produjo un caso de transferencia transplacentaria de anticuerpos contra los receptores de tirotrópina que causó la

enfermedad neonatal de Graves después del tratamiento con alemtuzumab de la madre (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Es posible que LEMTRADA aumente el riesgo de otras enfermedades autoinmunes debido a la amplia posibilidad de formación de anticuerpos que produce.

Mida el cociente proteína/creatinina en orina antes de comenzar el tratamiento. Monitoree los hemogramas completos con diferencial, los niveles de creatinina en suero y los análisis de orina con recuentos celulares antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente hasta 48 meses después de la última dosis de LEMTRADA a fin de facilitar la detección precoz y el tratamiento temprano de las reacciones adversas autoinmunes (*consulte Posología y administración [2.6]*). Después de 48 meses, los análisis se deben llevar a cabo según las manifestaciones clínicas indicativas de autoinmunidad.

LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido conforme a un REMS (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

## **5.2 Reacciones a la infusión**

LEMTRADA produce el síndrome de liberación de citocinas que deriva en reacciones a la infusión, algunas de las cuales pueden tornarse graves y potencialmente mortales. En estudios clínicos, el 92% de los pacientes tratados con LEMTRADA experimentó reacciones a la infusión. En algunos pacientes, las reacciones a la infusión se informaron después de las 24 horas posteriores a la infusión de LEMTRADA. El 3% de los pacientes presentó reacciones graves que incluyeron anafilaxia en 2 pacientes (incluido el choque anafiláctico), angioedema, broncoespasmo, hipotensión, dolor torácico, bradicardia, taquicardia (incluida la fibrilación auricular), síntomas neurológicos transitorios, hipertensión, dolor de cabeza, pirexia y sarpullido. Entre otras reacciones a la infusión, se incluyeron náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, infiltrados pulmonares, disgeusia, dispepsia, mareos y dolor. En estudios clínicos, el 0.6% de los pacientes con reacciones a la infusión recibieron epinefrina o atropina.

Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar, isquemia miocárdica, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (incluidos los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos) y disección arterial cervicocéfálica (por ejemplo, vertebral o carotídea). Las reacciones se pueden producir después de alguna de las dosis durante el ciclo de tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo hasta la aparición fue de 1 a 3 días después de la infusión de LEMTRADA. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas, y advertirles que busquen atención médica inmediatamente si tienen alguno de estos síntomas. Se han notificado casos de neutropenia grave (incluso mortal) en los 2 meses siguientes a la infusión de LEMTRADA; algunos casos se resolvieron con el tratamiento con factores estimulante de las colonias de granulocitos. Se han informado disminuciones de leves a moderadas en el recuento de plaquetas, a partir del momento de la infusión de alemtuzumab y que a menudo se resuelven sin tratamiento. Se han notificado otras reacciones graves, en ocasiones mortales, a la infusión (por ejemplo, hipoxia, síncope, síndrome de dificultad respiratoria aguda, paro respiratorio, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, paro cardíaco) en el tratamiento de pacientes con LLC-B, así como otros trastornos, generalmente en dosis más altas y frecuentes que las recomendadas para el tratamiento de la EM.

Administre corticoesteroides a los pacientes inmediatamente antes de la infusión de

LEMTRADA los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes recibieron 1000 mg de metilprednisolona durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con LEMTRADA. Evalúe el tratamiento previo con antihistamínicos o antipiréticos antes de la administración de LEMTRADA. Pueden producirse reacciones a la infusión a pesar del tratamiento previo.

Evalúe el monitoreo adicional de los pacientes que tienen afecciones médicas que los predispongan a sufrir afectación cardiovascular o pulmonar. Los médicos deben advertir a los pacientes de la posibilidad de reacciones a la infusión dentro de las 48 horas de la infusión.

LEMTRADA solo puede administrarse en centros de salud certificados que tengan acceso local al equipamiento y al personal capacitado necesarios para manejar reacciones a la infusión (incluidas las emergencias anafilácticas, cerebrovasculares, cardíacas y respiratorias) (*consulte Posología y administración [2.5]*).

LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido conforme a un REMS (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

### **5.3 Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica**

#### **Accidente cerebrovascular**

En el entorno posterior a la comercialización, se han informado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluidos accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos) dentro de los 3 días posteriores a la administración de LEMTRADA; la mayoría de los casos se produjo el primer día.

#### **Disección arterial cervicocefálica**

En el entorno posterior a la comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral o carotídea) con afectación en múltiples arterias dentro de los 3 días posteriores a la administración de LEMTRADA. En uno de estos casos, se informó un accidente cerebrovascular isquémico.

Instruya a los pacientes acerca de los síntomas de accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral o carotídea). Informe a los pacientes que deben buscar atención médica inmediatamente si presentan síntomas de accidente cerebrovascular o disección arterial cervicocefálica.

### **5.4 Neoplasias malignas**

#### **Cáncer de tiroides**

LEMTRADA puede aumentar el riesgo de cáncer de tiroides. En estudios clínicos controlados, 3 de 919 (0.3%) pacientes tratados con LEMTRADA presentaron cáncer de tiroides, en comparación con ningún paciente del grupo de tratamiento con interferón beta-1a. Sin embargo, la detección del cáncer de tiroides se realizó con mayor frecuencia en el grupo tratado con LEMTRADA, debido a la mayor incidencia de trastornos tiroideos autoinmunes en esos pacientes. Se produjeron dos casos adicionales de cáncer de tiroides en los pacientes tratados con LEMTRADA en estudios no controlados.

Los pacientes y los proveedores de la salud deben monitorear los síntomas del cáncer de tiroides, incluidos un nuevo bulto o inflamación en el cuello, dolor en la parte delantera del cuello, ronquera persistente u otros cambios en la voz, problemas para tragar o respirar, o tos constante



que no se deba a una infección de las vías respiratorias altas.

### Melanoma

Es posible que LEMTRADA aumente el riesgo de melanoma. En estudios clínicos de la EM (de extensión abierta y controlados), 5 de 1486 (0.3%) pacientes tratados con LEMTRADA presentaron melanoma o melanoma *in situ*. Uno de esos pacientes tenía signos de enfermedad localmente avanzada.

Realice exploraciones iniciales y anuales de la piel en busca de signos de melanoma en los pacientes que reciben LEMTRADA.

### Trastornos linfoproliferativos y linfoma

Se han presentado casos de trastornos linfoproliferativos y linfoma en pacientes con EM tratados con LEMTRADA, incluido un linfoma MALT, la enfermedad de Castleman y una muerte tras el tratamiento de un linfoma de Burkitt no asociado con el virus de Epstein Barr. Hay informes posteriores a la comercialización sobre trastornos linfoproliferativos asociados con el virus de Epstein Barr en pacientes que no tienen EM.

Debido a que LEMTRADA es una terapia inmunomoduladora, también se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento con LEMTRADA en pacientes con neoplasias malignas preexistentes o activas.

LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido conforme a un REMS (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

## **5.5 Programa REMS de LEMTRADA**

LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido conforme a un REMS llamado programa REMS de LEMTRADA debido a los riesgos de autoinmunidad, reacciones a la infusión y neoplasias malignas (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.2, 5.4]*).

Entre los requisitos principales del programa REMS de LEMTRADA, se incluyen los siguientes:

- Los médicos prescriptores deben estar certificados en el programa por medio de la inscripción y luego de completar la capacitación.
- Los pacientes se deben inscribir en el programa y cumplir con los requisitos de monitoreo continuo (*consulte Posología y administración [2.6]*).
- Las farmacias deben estar certificadas en el programa y solo deben suministrar el medicamento a los establecimientos médicos certificados que estén autorizados para recibir LEMTRADA.
- Los establecimientos médicos se deben inscribir en el programa y verificar que los pacientes estén autorizados antes de recibir la infusión de LEMTRADA. Los establecimientos médicos deben tener acceso local al equipamiento y al personal capacitado para controlar las reacciones a la infusión.

Para obtener más información, incluida una lista de los establecimientos médicos habilitados, llame al 1-855-676-6326.

## **5.6 Trombocitopenia inmunitaria**

Se produjeron casos de trombocitopenia inmunitaria (TPI) en el 2% de los pacientes tratados con LEMTRADA en estudios clínicos de la EM (de extensión abierta y controlados).

En un estudio clínico controlado en pacientes con EM, un paciente tratado con LEMTRADA presentó TPI que pasó desapercibida antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitoreo sanguíneo, y murió de hemorragia intracerebral. En los estudios clínicos de la EM, el 2% de todos los pacientes tratados con LEMTRADA tuvo recuentos mínimos de plaquetas  $\leq 20,000$  células/microlitro como consecuencia de la TPI. Los anticuerpos antiplaquetarios no precedieron al inicio de la TPI. La TPI se ha diagnosticado más de 3 años después de la última dosis de LEMTRADA.

Entre los síntomas de la TPI, se incluyen aparición fácil de moretones, petequias, sangrado mucocutáneo espontáneo (por ejemplo, epistaxis, hemoptisis), y sangrado menstrual irregular o más abundante de lo habitual. La hemoptisis también puede ser un indicio de enfermedad de la membrana basal antiglomerular (MBG) (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*), por lo que debe realizarse un diagnóstico diferencial adecuado. Recuérdele al paciente que esté alerta ante algún síntoma que pueda experimentar y que busque asistencia médica inmediatamente en caso de duda.

Obtenga hemogramas completos con diferencial antes de comenzar el tratamiento y, luego, mensualmente hasta los 48 meses posteriores a la última infusión (*consulte Posología y administración [2.6]*). Después de este período, los análisis se deben llevar a cabo según las manifestaciones clínicas indicativas de TPI. Si se sospecha TPI, se debe obtener un hemograma completo inmediatamente. Si se confirma la aparición de TPI, se debe iniciar rápidamente una intervención médica apropiada.

### **5.7 Nefropatías glomerulares, incluida la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular**

En estudios clínicos de la EM, las nefropatías glomerulares se produjeron en 0.3% de los pacientes tratados con LEMTRADA. Se produjeron 3 casos de glomerulonefritis membranosa y 2 casos de enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG).

En los casos posteriores a la comercialización, algunos pacientes tratados con LEMTRADA con enfermedad anti-MBG presentaron insuficiencia renal terminal que requirió diálisis o trasplante renal. Se debe realizar una evaluación y administrar un tratamiento de urgencia, ya que el tratamiento temprano puede mejorar la preservación de la función renal. La enfermedad anti-MBG puede ser potencialmente mortal si no se trata. La hemorragia alveolar, que se manifiesta como hemoptisis, es un componente común de la enfermedad anti-MBG y se ha informado en casos posteriores a la comercialización. Se han diagnosticado casos de enfermedad anti-MBG hasta 40 meses después de la última dosis de LEMTRADA.

Entre los síntomas de nefropatía, se pueden incluir edema, hematuria, cambio de color de la orina, disminución de la producción de orina, fatiga, disnea y hemoptisis. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores que deben buscar asesoramiento médico en caso de duda.

Obtenga los niveles de creatinina en suero, el análisis de orina con recuentos celulares y el cociente proteína/creatinina antes de comenzar el tratamiento. Obtenga los niveles de creatinina en suero y el análisis de orina con recuentos celulares mensualmente hasta 48 meses después de la última infusión. Después de este período, los análisis se deben llevar a cabo según las manifestaciones clínicas indicativas de nefropatías.

En el caso de obtener resultados de proteína de 1+ o mayores en los análisis de orina con tira reactiva, mida el cociente proteína/creatinina. En el caso de un cociente proteína/creatinina en orina superior a 200 mg/g, un aumento de la creatinina en suero superior al 30% o una hematuria idiopática, realice una evaluación adicional de las nefropatías. El aumento de la creatinina en suero con hematuria o signos de afectación pulmonar de la enfermedad anti-MBG (por ejemplo, hemoptisis, disnea de esfuerzo) justifica la evaluación inmediata. La detección precoz y el tratamiento temprano de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados desfavorables.

## **5.8 Trastornos tiroideos**

En estudios clínicos de la EM (de extensión abierta y controlados), se produjeron trastornos endocrinos tiroideos, incluidos trastornos tiroideos autoinmunes, en el 36.8% de los pacientes tratados con LEMTRADA. Se diagnosticaron trastornos tiroideos de reciente aparición a lo largo del período de seguimiento del estudio clínico no controlado, más de 7 años después de la primera dosis de LEMTRADA. Entre los trastornos tiroideos autoinmunes, se incluyen la enfermedad de Graves, el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, la tiroiditis autoinmune y el bocio. Hubo casos de oftalmopatía de Graves con disminución de la vista, dolor ocular y exoftalmia en el 2% de los pacientes tratados con LEMTRADA. Siete pacientes requirieron una descompresión orbital quirúrgica. Se produjeron cuadros tiroideos graves en aproximadamente el 5.2% de los pacientes tratados con LEMTRADA en estudios clínicos, e incluyeron eventos cardíacos y psiquiátricos asociados con la enfermedad tiroidea. De todos los pacientes tratados con LEMTRADA, el 3.8% se sometió a una tiroidectomía.

La enfermedad tiroidea plantea riesgos especiales en las mujeres embarazadas (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Realice pruebas de la función tiroidea, tales como los niveles de TSH, antes de comenzar el tratamiento y, luego, cada 3 meses hasta los 48 meses posteriores a la última infusión. Siga evaluando la función tiroidea después de 48 meses según la indicación clínica o en caso de embarazo.

En los pacientes con trastornos tiroideos activos, se debe administrar LEMTRADA solo si el beneficio previsto justifica los posibles riesgos.

## **5.9 Otras citopenias autoinmunes**

En estudios clínicos de la EM (de extensión abierta y controlados), se produjeron citopenias autoinmunes, tales como neutropenia (0.1%), anemia hemolítica (0.3%) y pancitopenia (0.2%) en pacientes tratados con LEMTRADA. En los casos de anemia hemolítica autoinmune, los pacientes dieron positivo en la prueba de anticuerpos de antiglobulina directa, y los niveles mínimos de hemoglobina oscilaron entre 2.9 g/dl y 8.6 g/dl. Entre los síntomas de la anemia hemolítica autoinmune, se incluyen debilidad, dolor torácico, ictericia, orina oscura y taquicardia. Un paciente tratado con LEMTRADA que sufría pancitopenia autoinmune murió de síndrome séptico.

Durante el uso posterior a la comercialización, se han informado casos de otras citopenias autoinmunes, incluida la anemia hemolítica autoinmune mortal y la anemia aplásica, en el tratamiento de pacientes con LLC-B, así como de otros trastornos, generalmente en dosis más altas y frecuentes de alemtuzumab que las recomendadas para el tratamiento de la EM.

Utilice los resultados del hemograma para monitorear las citopenias. En caso de confirmarse una citopenia, se indica la intervención médica inmediata.

## 5.10 Hepatitis autoinmune

Se han informado casos de hepatitis autoinmune que causa lesión hepática clínicamente significativa, incluida insuficiencia hepática aguda que requiere un trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA en el entorno posterior a la comercialización. Si un paciente presenta signos clínicos, incluidos aumentos idiopáticos de las enzimas hepáticas o síntomas indicativos de una disfunción hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura sin causa aparente), mida rápidamente los niveles de transaminasas y bilirrubina total en suero, y suspenda o interrumpa el tratamiento con LEMTRADA, según corresponda.

Antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA, obtenga los niveles de transaminasas (ALT y AST) y bilirrubina total en suero. Obtenga los niveles de transaminasas y bilirrubina total en intervalos periódicos hasta 48 meses después de la última dosis.

## 5.11 Linfocitosis hemofagocítica

Se han producido casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que reciben LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica y se caracteriza por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. Se asocia con altas tasas de mortalidad si no se detecta y se trata a tiempo. Entre las manifestaciones más comunes, se incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, sarpullido, linfadenopatía, síntomas neurológicos (por ejemplo, cambios en el estado mental, ataxia o convulsiones), citopenias, elevación de la ferritina en suero, hipertrigliceridemia y anomalías en la función hepática y la coagulación. La hemofagocitosis puede observarse en el análisis histológico de la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. En los casos de LHH que se informaron con la administración de LEMTRADA, la mayoría de los pacientes presentó fiebre, elevación de la ferritina, elevación de las transaminasas, hipertrigliceridemia, y todos los pacientes debieron ser hospitalizados. Si bien la pequeña cantidad de casos limita la capacidad de sacar conclusiones sobre la media o el margen de latencia de la LHH, se ha informado que los síntomas se producen en un plazo aproximado de 13 a 33 meses después de iniciarse el tratamiento. Se debe examinar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica, y se debe evaluar un diagnóstico de LHH. Se debe interrumpir la administración de LEMTRADA si no se puede determinar una etiología alternativa para los signos o síntomas.

### 5.12 Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)

Se han informado casos de TTP en pacientes tratados con LEMTRADA. La TTP se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, secuelas neurológicas, fiebre e insuficiencia renal. La TTP está asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se detecta y se trata a tiempo. Se debe interrumpir la administración de LEMTRADA si se confirma la TTP o no se puede determinar una etiología alternativa para los signos o síntomas.

### 5.13 Hemofilia A adquirida

Se han informado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos antifactor VIII) tanto en el entorno de los estudios clínicos como en el posterior a la comercialización. Por lo general, los pacientes presentan hematomas extensos y moretones subcutáneos espontáneos, aunque también pueden tener hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal o de otro tipo. Obtenga un panel de coagulopatía, incluido el TTPa, en los pacientes que presentan dichos síntomas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida, y advertirles que busquen atención médica inmediatamente si tienen alguno de estos síntomas.

### 5.14 Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71% de los pacientes tratados con LEMTRADA en comparación con el 53% de los pacientes tratados con interferón beta-1a en estudios clínicos controlados de la EM de hasta 2 años de duración. Entre las infecciones que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con LEMTRADA en comparación con aquellos tratados con interferón beta-1a, se incluyen nasofaringitis, infección en vías urinarias, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, infecciones herpéticas, gripe y bronquitis. Se produjeron infecciones graves en el 3% de los pacientes tratados con LEMTRADA en comparación con el 1% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre las infecciones graves del grupo que recibió LEMTRADA, se incluyeron las siguientes: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección dental.

No administre vacunas con virus vivos luego de un ciclo de tratamiento de LEMTRADA. Los pacientes tratados con LEMTRADA presentan inmunidad alterada y pueden tener un riesgo más alto de contraer infecciones luego de la administración de vacunas con virus vivos.

La administración de LEMTRADA está contraindicada en pacientes con infección activa (*consulte Contraindicaciones [4]*).

La administración concomitante de LEMTRADA con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras podía aumentar el riesgo de inmunosupresión.

#### Infecciones oportunistas

En el entorno posterior a la comercialización, se han informado infecciones oportunistas graves, en ocasiones mortales, en pacientes que recibieron LEMTRADA. Entre estas, se incluyeron aspergilosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, nocardiosis, infecciones por el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus.

#### Infecciones por *Listeria monocytogenes*

Se han producido infecciones por *Listeria monocytogenes* (por ejemplo, meningitis, encefalitis, síndrome séptico y gastroenteritis), incluidos casos mortales de meningoencefalitis por *Listeria*, en pacientes tratados con LEMTRADA. Las infecciones por *Listeria* se produjeron desde los

3 días posteriores al tratamiento y, como máximo, hasta 8 meses después de la última dosis de LEMTRADA. Se desconoce la duración del aumento en el riesgo de contraer infecciones por *Listeria* después del tratamiento con LEMTRADA.

Aconseje a los pacientes que eviten o calienten adecuadamente los alimentos que sean posibles fuentes de contagio de *Listeria monocytogenes* (por ejemplo, los embutidos, los productos lácteos elaborados con leche no pasteurizada, los quesos blandos, o la carne, los mariscos o el pollo semicrudos). Tome estas precauciones para prevenir las infecciones por *Listeria* antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA. El período de incubación de la *Listeria monocytogenes* oscila entre 3 y 70 días. En la mayoría de los casos, los signos y síntomas de listeriosis invasiva aparecen en el plazo de 1 mes desde la exposición a la *Listeria monocytogenes*. Entre los síntomas de infección por *Listeria*, se incluyen fiebre, escalofríos, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, dolor articular y muscular, rigidez del cuello, dificultad para caminar, cambios en el estado mental, coma y otros cambios neurológicos. Al igual que en el caso de numerosas infecciones, el tratamiento no siempre logra prevenir la mortalidad y la morbilidad relacionadas con las infecciones por *Listeria*. Por lo tanto, aconseje a los pacientes que estén atentos a los síntomas de infección por *Listeria* y que busquen asistencia médica inmediatamente si tienen dichos síntomas.

### Infecciones víricas por herpes

En estudios clínicos controlados, se produjeron infecciones víricas por herpes en el 16% de los pacientes tratados con LEMTRADA en comparación con el 3% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre estos eventos, se incluyeron herpes bucal (8.8%), herpes zóster (4.2%), herpes simple (1.8%) y herpes genital (1.3%). Entre las infecciones herpéticas graves en pacientes tratados con LEMTRADA, se incluyeron varicela primaria (0.1%), herpes zóster (0.2%) y meningitis herpética (0.1%). Administre antivíricos para la profilaxis antiherpética con pautas posológicas inhibitoras adecuadas. Administre profilaxis con antivíricos para las infecciones víricas por herpes a partir del primer día de cada ciclo de tratamiento y durante un plazo mínimo de dos meses después del tratamiento con LEMTRADA o hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea  $\geq 200$  células/microlitro, lo que suceda último (*consulte Posología y administración [2.2]*).

### Virus del papiloma humano

La infección cervicouterina por el virus del papiloma humano (VPH), incluida la displasia cervical, se produjo en el 2% de los pacientes tratados con LEMTRADA. Se recomienda realizar pruebas de detección anuales de VPH para las pacientes de sexo femenino.

### Tuberculosis

Se produjeron casos de tuberculosis en pacientes tratados con LEMTRADA e interferón beta-1a en estudios clínicos controlados. Se produjeron casos de tuberculosis activa y latente en el 0.3% de los pacientes tratados con LEMTRADA, con mayor frecuencia en regiones endémicas. Realice pruebas de detección de tuberculosis según las pautas locales antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de detección de tuberculosis, administre el tratamiento de referencia antes de comenzar la terapia con LEMTRADA.

### Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos, especialmente la candidosis bucal y vaginal, se produjeron más

comúnmente en los pacientes tratados con LEMTRADA (12%) que en los pacientes tratados con interferón beta-1a (3%) en estudios clínicos controlados de la EM.

### Infecciones en pacientes sin EM

Durante el uso posterior a la comercialización, se han informado infecciones víricas, bacterianas, protozoicas y fúngicas graves, en ocasiones mortales, incluidas algunas causadas por la reactivación de infecciones latentes, en el tratamiento de pacientes con LLC-B, así como de otros trastornos, generalmente en dosis más altas y frecuentes que las recomendadas para el tratamiento de la EM.

### Hepatitis

No se dispone de datos sobre la asociación de LEMTRADA con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o del virus de la hepatitis C (VHC), ya que se excluyeron de los estudios clínicos a los pacientes con infecciones activas o crónicas comprobadas. Considere la posibilidad de examinar a los pacientes con alto riesgo de infección por el VHB o el VHC antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA y tenga precaución al recetar LEMTRADA a los pacientes identificados como portadores del VHB o el VHC, ya que estos pueden correr el riesgo de sufrir un daño hepático irreversible en relación con una posible reactivación del virus como consecuencia de su estado preexistente.

### **5.15 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en un paciente con EM tratado con LEMTRADA. La LMP es una infección vírica oportunista en el cerebro causada por el virus JC (VJC) que, normalmente, solo se produce en pacientes inmunodeprimidos, y que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. La LMP fue diagnosticada dos meses después del segundo ciclo de tratamiento con LEMTRADA. El paciente había recibido previamente varias terapias para la EM, pero no había recibido otros medicamentos para el tratamiento de la EM durante más de un año. No tenía ninguna otra afección médica sistémica identificada que afectara la función inmunitaria y no se había tratado previamente con natalizumab, que tiene una relación conocida con la LMP. El paciente no estaba tomando ningún medicamento inmunosupresor o inmunomodulador de manera concomitante. Después del diagnóstico de LMP, el paciente presentó síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). El estado del paciente evolucionó, pero le quedaron secuelas neurológicas residuales leves en el último seguimiento.

En cuanto aparezca el primer signo o síntoma indicativo de LMP, suspenda la administración de LEMTRADA y realice una evaluación diagnóstica pertinente. Los síntomas característicos asociados con la LMP son diversos, empeoran a lo largo de días o semanas e incluyen debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a la confusión y a cambios de personalidad.

Los hallazgos en las imágenes por resonancia magnética (IRM) pueden aparecer antes de los signos o síntomas clínicos. Se han informado casos de LMP, diagnosticados en función de los resultados de las IRM y la detección del ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de la LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Posteriormente, muchos de estos pacientes presentaron síntomas de LMP. Por lo tanto, puede ser útil el monitoreo mediante IRM para

detectar signos que puedan ser compatibles con la LMP, y todo resultado sospechoso debe dar lugar a una investigación ulterior para permitir un diagnóstico oportuno de la LMP, si se presenta. Tras la interrupción de otros medicamentos para la EM asociados con la LMP, se ha informado de una menor mortalidad y morbilidad relacionadas con la LMP en pacientes que inicialmente eran asintomáticos al momento del diagnóstico, en comparación con los pacientes que tenían signos y síntomas clínicos característicos en esa instancia. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección precoz y la interrupción del tratamiento para la EM o a diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

### **5.16 Colecistitis alitiásica aguda**

Es posible que LEMTRADA aumente el riesgo de colecistitis alitiásica aguda. En estudios clínicos controlados, el 0.2% de los pacientes con EM tratados con LEMTRADA presentaron colecistitis alitiásica aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis alitiásica aguda en pacientes tratados con LEMTRADA. El tiempo hasta la aparición de los síntomas osciló entre menos de 24 horas y 2 meses después de la infusión de LEMTRADA. Con frecuencia, no se informaron el riesgo característico ni los factores predisponentes, como la enfermedad crítica concurrente. En algunos casos, se utilizaron los resultados anormales de una ecografía o una tomografía computarizada para respaldar el diagnóstico de la colecistitis alitiásica aguda. Algunos pacientes recibieron tratamientos no invasivos con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a una colecistectomía.

Entre los síntomas de la colecistitis alitiásica aguda, se incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. También se observan comúnmente niveles anormales de enzimas hepáticas y leucocitosis. La colecistitis alitiásica aguda es una afección que se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica de forma temprana y se trata. Ante la sospecha de colecistitis alitiásica aguda, evalúe al paciente y administre tratamiento inmediatamente.

### **5.17 Neumonitis**

En estudios clínicos, 6 de 1217 (0.5%) pacientes tratados con LEMTRADA tuvieron neumonitis de diversa gravedad. En los estudios clínicos, se produjeron casos de neumonitis por hipersensibilidad y neumonitis con fibrosis. Se debe aconsejar a los pacientes que informen sobre los síntomas de neumonitis, que pueden incluir disnea, tos, sibilancias, dolor u opresión en el pecho y hemoptisis.

### **5.18 Medicamentos con el mismo principio activo**

LEMTRADA contiene el mismo principio activo (alemtuzumab) que CAMPATH®. Si se considera el uso de LEMTRADA en un paciente que previamente ha recibido CAMPATH, realice controles más rigurosos en busca de efectos aditivos y duraderos sobre el sistema inmunitario.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Autoinmunidad (*consulte Advertencia destacada y Advertencias y precauciones*)



- [5.1])
- Reacciones a la infusión (*consulte Advertencia destacada y Advertencias y precauciones [5.2]*)
  - Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
  - Neoplasias malignas (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
  - Trombocitopenia inmunitaria (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)
  - Nefropatías glomerulares, incluida la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*)
  - Trastornos tiroideos (*consulte Advertencias y precauciones [5.8]*)
  - Otras citopenias autoinmunes (*consulte Advertencias y precauciones [5.9]*)
  - Hepatitis autoinmune (*consulte Advertencias y precauciones [5.10]*)
  - Linfocitopenia hemofagocítica (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*)
  - Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) (*ver Advertencias y precauciones [5.12]*)
  - Hemofilia A adquirida (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*)
  - Infecciones (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*)
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (*consulte Advertencias y precauciones [5.15]*)
  - Colecistitis alitiásica aguda (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*)
  - Neumonitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.17]*)

## 6.1 Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos controlados (estudio 1 y estudio 2), 811 pacientes con formas recurrentes de EM recibieron LEMTRADA. La población tenía entre 18 y 55 años, el 65% eran mujeres y el 92% de origen caucásico. Un total de 811 pacientes recibió 1 ciclo de tratamiento, y 789 pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento a los 12 meses. El seguimiento general en los ensayos controlados fue equivalente a 1622 pacientes por año.

En los estudios clínicos de la EM (de extensión abierta y controlados), en general, 1217 pacientes recibieron LEMTRADA. Aproximadamente el 60% de los pacientes recibió un total de 2 ciclos de tratamiento y aproximadamente el 24% de los pacientes recibió un total de 3 ciclos de tratamiento; otros recibieron un total de 4 o más ciclos de tratamiento, si bien los datos posteriores a los 3 ciclos de tratamiento son limitados. El seguimiento general fue de 6858 personas por año. Los pacientes tuvieron una mediana de 6 años de seguimiento a partir de la primera dosis de LEMTRADA, y aproximadamente el 14% tenía al menos 7 años de

seguimiento.

### Reacciones adversas más comunes

En ensayos clínicos controlados, entre las reacciones adversas más comunes que se presentaron con LEMTRADA (en al menos el 10% de los pacientes y más frecuentes que en el grupo que recibió interferón beta-1a) se incluyen sarpullido, dolor de cabeza, pirexia, nasofaringitis, náuseas, infección en vías urinarias, fatiga, insomnio, infección en vías respiratorias altas, infección vírica por herpes, urticaria, prurito, trastornos tiroideos, infección por hongos, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, diarrea, sinusitis, dolor orofaríngeo, parestesia, mareos, dolor abdominal, rubefacción y vómitos.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con LEMTRADA en los estudios 1 y 2, y a la misma tasa o a una mayor que las que se produjeron en el grupo que recibió interferón beta-1a.

**Tabla 1. Reacciones adversas de los estudios agrupados de 2 años con control activo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente**

	LEMTRADA (N=811) %	Interferón beta-1a 44 mcg (N=389) %
Sarpullido	53	6
Dolor de cabeza	52	23
Pirexia	29	9
Nasofaringitis	25	19
Náuseas	21	9
Infección en vías urinarias	19	8
Fatiga	18	13
Insomnio	16	15
Infección en vías respiratorias altas	16	13
Infección vírica por herpes	16	3
Urticaria	16	2
Prurito	14	2
Trastornos tiroideos	13	3
Infección por hongos	13	4
Artralgia	12	9
Dolor en las extremidades	12	9
Dolor de espalda	12	8
Diarrea	12	6
Sinusitis	11	8
Dolor orofaríngeo	11	5
Parestesia	10	8
Mareos	10	5
Dolor abdominal	10	5
Rubefacción	10	4
Vómitos	10	3
Tos	9	4
Escalofríos	9	3
Disgeusia	8	7
Gripe	8	6
Dermatitis	8	5
Dispepsia	8	4
Sangre en la orina	8	3

	<b>LEMTRADA (N=811) %</b>	<b>Interferón beta-1a 44 mcg (N=389) %</b>
Disnea	8	1
Taquicardia	8	1
Ansiedad	7	6
Debilidad muscular	7	6
Bronquitis	7	4
Molestias torácicas	7	2
Espasmos musculares	6	5
Mialgia	6	5
Disminución de los linfocitos CD4	6	2
Disminución de los linfocitos CD8	6	2
Astenia	5	4
Disminución del recuento de los linfocitos T	5	3
Eritema	5	2
Edema periférico	5	2
Epistaxis	5	2
Dolor de cuello	5	2
Hemorragia uterina anormal	5	1

## 6.2 Linfopenia

Casi todos los pacientes (99.9%) tratados con LEMTRADA en los ensayos clínicos de la EM experimentaron linfopenia. El recuento más bajo de linfocitos se produjo aproximadamente 1 mes después de cada ciclo de tratamiento. La media del recuento de linfocitos al mes del tratamiento con LEMTRADA fue de  $0.25 \times 10^9$  l (rango  $0.02$ - $2.30 \times 10^9$  l) y  $0.32$  ( $0.02$ - $1.81 \times 10^9$  l) para los ciclos de tratamiento 1 y 2, respectivamente. El recuento total de linfocitos aumentó hasta alcanzar el límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 40% de los pacientes a los 6 meses de cada ciclo de tratamiento con LEMTRADA y en aproximadamente el 80% de los pacientes a los 12 meses de cada ciclo (*consulte Farmacología clínica [12.2]*).

## 6.3 Conducta suicida o ideas de suicidio

En los estudios clínicos, el 0.6% de los pacientes de los grupos de LEMTRADA y de interferón beta-1a tuvieron episodios de intento de suicidio o ideas de suicidio. No se concretó ningún suicidio en ninguno de los grupos de tratamiento del estudio clínico. Se observaron conductas suicidas o ideas de suicidio en pacientes con o sin antecedentes de trastorno psiquiátrico o tiroideo. Recomiende a los pacientes informar inmediatamente todo síntoma de depresión o idea de suicidio al médico prescriptor.

## 6.4 Inmunogenicidad

De la misma manera que sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La incidencia de los anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos inhibitorios) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad preexistente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra LEMTRADA con la incidencia de los anticuerpos contra otros medicamentos puede inducir al error.

Mediante un ensayo de inmunoenzimología de adsorción (ELISA, por sus siglas en inglés) y un ensayo de unión competitiva, se detectaron anticuerpos ligadores contra alemtuzumab en el 62%, 67% y 29% de los pacientes tratados con LEMTRADA, en los meses 1, 3 y 12 (ciclo 1), así como en el 83%, 83% y 75% de los pacientes tratados con LEMTRADA en los meses 13, 15 y 24 (ciclo 2). Las muestras que dieron positivo en la prueba de anticuerpos ligadores se evaluaron de forma más exhaustiva en busca de evidencias de la inhibición *in vitro* mediante un ensayo de citometría de flujo. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el 87%, 46% y 5% de los pacientes con anticuerpos ligadores positivos en los meses 1, 3 y 12 (ciclo 1), así como en el 94%, 88% y 42% de los pacientes con anticuerpos ligadores positivos en los meses 13, 15 y 24 (ciclo 2). Los anticuerpos contra el alemtuzumab se asociaron con una disminución de la concentración de alemtuzumab durante el ciclo 2, pero no en el ciclo 1. Durante 2 ciclos de tratamiento, no hubo indicios de ensayos clínicos en los que la presencia de anticuerpos inhibidores o ligadores contra el alemtuzumab tuviera un efecto significativo en los resultados clínicos, en el recuento total de linfocitos o en las reacciones adversas. Los valores altos de anticuerpos contra el alemtuzumab, que se observaron en 13 pacientes, se asociaron con una disminución incompleta de la cantidad de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un efecto claro de los anticuerpos contra el alemtuzumab en la eficacia clínica o el perfil de seguridad de LEMTRADA.

## **6.5 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso del alemtuzumab después de su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

### **Experiencia posterior a la comercialización con LEMTRADA**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Hemofilia A adquirida (*consulte Advertencias y precauciones [5.13]*), neutropenia, trombocitopenia (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*), púrpura trombótica trombocitopénica (*consulte Advertencias y precauciones [5.12]*)

Trastornos cerebrovasculares: Accidente cerebrovascular, incluido el accidente cerebrovascular isquémico y el hemorrágico, y disección arterial cervicocéfálica (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

Trastornos del aparato digestivo: Colecistitis, incluida la colecistitis alitiásica y la colecistitis alitiásica aguda (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*).

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis autoinmune (*consulte Advertencias y precauciones [5.10]*), hepatitis vírica (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).

Infecciones e infestaciones: Infecciones oportunistas (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*), leucoencefalopatía multifocal progresiva (*consulte Advertencias y precauciones [5.15]*).

Trastornos del sistema inmunitario: Hepatitis autoinmune, vasculitis, síndrome de Guillain-Barré (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*), linfocitosis hemofagocítica (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*), sarcoidosis.

Trastornos del aparato respiratorio: Hemorragia alveolar pulmonar (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

### **Experiencia posterior a la comercialización con CAMPATH**

CAMPATH está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B), y generalmente se administra en dosis más altas y frecuentes (por ejemplo, 30 mg) que las recomendadas para el tratamiento de la EM.

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía y disminución de la fracción de expulsión en pacientes que no tienen EM previamente tratados con agentes posiblemente cardiotoxicos.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces del embarazo en las mujeres expuestas a LEMTRADA durante este período. Se insta a los médicos a registrar a las pacientes llamando al 1-866-758-2990.

#### Resumen de los riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo en el desarrollo asociado con uso de LEMTRADA en mujeres embarazadas. LEMTRADA causó letalidad embrionaria en las hembras preñadas de ratones transgénicos huCD52 cuando se administró durante la organogénesis (*consulte Datos en animales*). Se pueden generar autoanticuerpos después de la administración de LEMTRADA. Se ha informado de la transferencia placentaria de anticuerpos antitiroideos que provoca enfermedad de Graves neonatal.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos confirmados clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada.

#### Consideraciones clínicas

LEMTRADA produce trastornos tiroideos persistentes (*consulte Advertencias y precauciones [5.8]*) El hipotiroidismo no tratado en mujeres embarazadas aumenta el riesgo de aborto espontáneo y puede tener efectos en el feto, tales como retraso mental y enanismo. En madres que tienen enfermedad de Graves, los anticuerpos maternos receptores de la hormona estimulante de la tiroides se pueden transmitir al feto en desarrollo y pueden causar enfermedad de Graves neonatal. En una paciente que presentó enfermedad de Graves después del tratamiento con alemtuzumab, la transferencia placentaria de anticuerpos contra los receptores de tirotropina causó enfermedad de Graves neonatal con crisis tiroidea en el lactante que nació 1 año después de la administración de alemtuzumab (*consulte Advertencias y precauciones [5.11]*).

#### Datos

##### **Datos en animales**

Cuando se administró LEMTRADA a ratones transgénicos huCD52 preñados durante la organogénesis (días de gestación [DG] 6-10 o DG 11-15) en dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg i. v., no se observaron efectos teratogénicos. Sin embargo, hubo un aumento de la letalidad embrionaria (aumento de la pérdida posimplantación y de la cantidad de hembras con todos los fetos muertos o reabsorbidos) en los animales preñados que recibieron dosis durante los DG 11-

15. En un estudio separado en hembras preñadas de ratones transgénicos huCD52, cuando se administró LEMTRADA durante la organogénesis (DG 6-10 o DG 11-15) en dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg i. v., se observaron disminuciones en las poblaciones de linfocitos B y T en las crías con ambas dosis evaluadas.

En los ratones transgénicos huCD52 preñados a los que se administró LEMTRADA en dosis de 3 mg/kg/día o 10 mg/kg/día i. v. durante toda la gestación y la lactancia, se produjo un aumento de la mortalidad de las crías durante el período de lactancia con dosis de 10 mg/kg. Se observaron disminuciones en las poblaciones de linfocitos T y B, y en la producción de anticuerpos en las crías con ambas dosis evaluadas.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de alemtuzumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos del medicamento en la producción de leche. Se detectó alemtuzumab en la leche de hembras de ratones transgénicos huCD52 en período de lactancia a las que se les administró LEMTRADA (*consulte Datos en animales*).

Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LEMTRADA, y las posibles reacciones adversas en el lactante a causa de LEMTRADA o de las afecciones preexistentes de la madre.

### Datos

#### Datos en animales

Se detectó alemtuzumab en la leche de ratones transgénicos huCD52 en período de lactancia después de la administración intravenosa de LEMTRADA en una dosis de 10 mg/kg los días 8-12 después del parto. Los niveles de alemtuzumab en suero fueron similares en los ratones en período de lactancia y en las crías el día 13 después del parto y se asociaron con indicios de actividad farmacológica (disminución del recuento de linfocitos) en las crías.

## **8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

### Anticoncepción

Antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA, se debe informar a las mujeres en edad fértil de la posibilidad de un riesgo grave para el feto. Para evitar la exposición intrauterina a LEMTRADA, las mujeres en edad fértil deben adoptar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un ciclo de tratamiento con LEMTRADA y durante los 4 meses siguientes a dicho ciclo (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

### Infertilidad

En ratones transgénicos huCD52, la administración de LEMTRADA antes del período de apareamiento y durante este provocó reacciones adversas en los parámetros de esperma en los machos y una reducción de la cantidad de cuerpos lúteos e implantaciones en las hembras (*consulte Toxicología preclínica [13.1]*).

## **8.4 Uso en pacientes pediátricos**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 17 años. No se recomienda el uso de LEMTRADA en pacientes pediátricos debido a los riesgos de

autoinmunidad, reacciones a la infusión y accidentes cerebrovasculares, y porque puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas (de tiroides, melanoma, trastornos linfoproliferativos y linfoma) (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.2, 5.3, 5.4]*).

## **8.5 Uso en pacientes geriátricos**

En los estudios clínicos de LEMTRADA, no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si tienen una respuesta diferente de la que exhiben los pacientes más jóvenes.

## **10 SOBREDOSIS**

Dos pacientes con EM experimentaron reacciones graves (dolor de cabeza, sarpullido, e hipotensión o taquicardia sinusal) después de una sola infusión accidental de hasta 60 mg de LEMTRADA. Las dosis de LEMTRADA superiores a las recomendadas pueden aumentar la intensidad o la duración de las reacciones a la infusión o sus efectos inmunitarios. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de alemtuzumab.

## **11 DESCRIPCIÓN**

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de clase IgG1 kappa dirigido contra la glucoproteína de superficie celular, CD52. El alemtuzumab tiene un peso molecular aproximado de 150 kD. El alemtuzumab se produce en un cultivo de suspensión de células de mamífero (ovario de hámster chino) en un medio nutritivo que contiene neomicina. La neomicina no se detecta en el producto final.

La inyección de LEMTRADA (alemtuzumab) consiste en una solución estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarilla (pH  $7.2 \pm 0.2$ ) para infusión intravenosa.

Cada 1 ml de solución contiene 10 mg de alemtuzumab, fosfato dibásico de sodio (1.15 mg), edetato disódico dihidratado (0.0187 mg), polisorbato 80 (0.1 mg), cloruro de potasio (0.2 mg), dihidrógeno fosfato de potasio (0.2 mg), cloruro de sodio (8 mg) y agua para inyectables, USP.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implica la unión a CD52, un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos T y B, y en los linfocitos citolíticos naturales, los monocitos y los macrófagos. El 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.

### **12.2 Farmacodinámica**

#### **Efectos de LEMTRADA en la población de linfocitos**

LEMTRADA reduce el nivel de linfocitos T y B circulantes después de cada ciclo de tratamiento. En los ensayos clínicos, los recuentos celulares más bajos se produjeron 1 mes después de un ciclo de tratamiento en el momento del primer recuento sanguíneo posterior al tratamiento. Luego, los recuentos de linfocitos aumentaron con el tiempo: El recuento de linfocitos B se recuperó, en general, dentro de los 6 meses; el recuento de linfocitos T aumentó

más lentamente y, en general, se mantuvo por debajo del valor inicial 12 meses después del tratamiento. Aproximadamente el 60% de los pacientes tuvo un recuento total de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad 6 meses después de cada ciclo de tratamiento y el 20% tuvo un recuento por debajo del límite inferior de la normalidad después de 12 meses.

La reconstitución de la población de linfocitos varía para los diferentes subtipos de linfocitos. En el mes 1 de los ensayos clínicos, la media del recuento de linfocitos CD4+ fue de 40 células/microlitro y, en el mes 12, de 270 células/microlitro. A los 30 meses, aproximadamente la mitad de los pacientes tuvo un recuento de linfocitos CD4+ que se mantuvo por debajo del límite inferior de la normalidad.

### Electrofisiología cardíaca

En un estudio de 53 pacientes con EM, la dosis de 12 mg de alemtuzumab por día durante 5 días no causó ningún cambio en el intervalo QTc superior a 20 ms. Se observó un aumento promedio de 22 a 26 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca durante al menos 2 horas después de la primera infusión, pero no en las siguientes.

### **12.3 Farmacocinética**

La farmacocinética de LEMTRADA se evaluó en un total de 148 pacientes con formas recurrentes de EM que recibieron dosis de 12 mg/día 5 días consecutivos, seguidas de dosis de 12 mg/día 3 días consecutivos 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

### Absorción

Las concentraciones en suero aumentaron con cada dosis consecutiva en un ciclo de tratamiento, y las concentraciones más altas observadas se produjeron después de la última infusión de un ciclo de tratamiento. La media de la concentración máxima fue de 3014 ng/ml el día 5 del primer ciclo de tratamiento, y de 2276 ng/ml el día 3 del segundo ciclo de tratamiento.

### Distribución

LEMTRADA está limitado, en gran medida, a la sangre y al espacio intersticial con un volumen central de distribución de 14.1 L.

### Eliminación

La semivida de eliminación fue de aproximadamente 2 semanas y fue similar entre los ciclos. Las concentraciones en suero fueron generalmente indetectables (<60 ng/ml) aproximadamente 30 días después de cada ciclo de tratamiento.

### Poblaciones específicas

La farmacocinética de LEMTRADA no se vio afectada por la edad, la raza ni el sexo.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de LEMTRADA.

Cuando se administró LEMTRADA (3 mg/kg o 10 mg/kg i. v.) a ratones macho transgénicos huCD52 durante los 5 días consecutivos anteriores a la cohabitación con hembras de genotipo normal sin tratar, no se observó ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora. Sin



embargo, se observaron reacciones adversas en los parámetros del esperma (incluida la morfología anormal [separado/sin cabeza] y la reducción del recuento total y la motilidad) en ambas dosis evaluadas.

Cuando se administró LEMTRADA (3 mg/kg o 10 mg/kg i. v.) a ratones hembra transgénicos huCD52 durante los 5 días consecutivos anteriores a la cohabitación con machos de genotipo normal sin tratar, se produjo una disminución de la cantidad promedio de cuerpos lúteos y sitios de implantación, y un aumento de la pérdida posimplantación, lo que dio lugar a una menor cantidad de embriones viables con la dosis más alta evaluada.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se demostró la eficacia de LEMTRADA en dos estudios (estudios 1 y 2) que evaluaron la dosis de 12 mg de LEMTRADA en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). LEMTRADA se administró por infusión intravenosa una vez al día durante un ciclo de 5 días, seguido un año después por una infusión intravenosa una vez al día durante un ciclo de 3 días. En ambos estudios, se incluyeron pacientes que habían experimentado al menos 2 recurrencias durante los 2 años anteriores al ingreso al ensayo y al menos 1 recurrencia durante el año anterior al ensayo. Se realizaron exámenes neurológicos cada 12 semanas y en el momento de la sospecha de recurrencia. Se realizaron evaluaciones anuales de imágenes por resonancia magnética (IRM).

### Estudio 1

El estudio 1 fue un estudio de 2 años, aleatorizado, abierto, ciego para el evaluador, controlado, con comparador activo (44 microgramos de interferón beta-1a administrados por vía subcutánea tres veces por semana) en pacientes con EMRR. Los pacientes que ingresaron en el estudio 1 tuvieron puntajes de 5 o menos en la Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) y debían haber experimentado al menos una recurrencia durante el tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámico.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir LEMTRADA (n=426) o interferón beta-1a (n=202). En el inicio, la media de la edad fue de 35 años, la media de la duración de la enfermedad fue de 4.5 años y la media del puntaje de la EDSS fue de 2.7.

Las medidas de resultado clínico fueron la tasa anualizada de recaídas (TAR) en el transcurso de 2 años y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad. La progresión confirmada de la discapacidad se definió como al menos 1 punto de aumento por encima de la EDSS inicial (1.5 puntos de aumento en pacientes con EDSS inicial en 0) que se mantiene durante 6 meses. La medida de resultado de las IRM fue el cambio del volumen de la lesión T2.

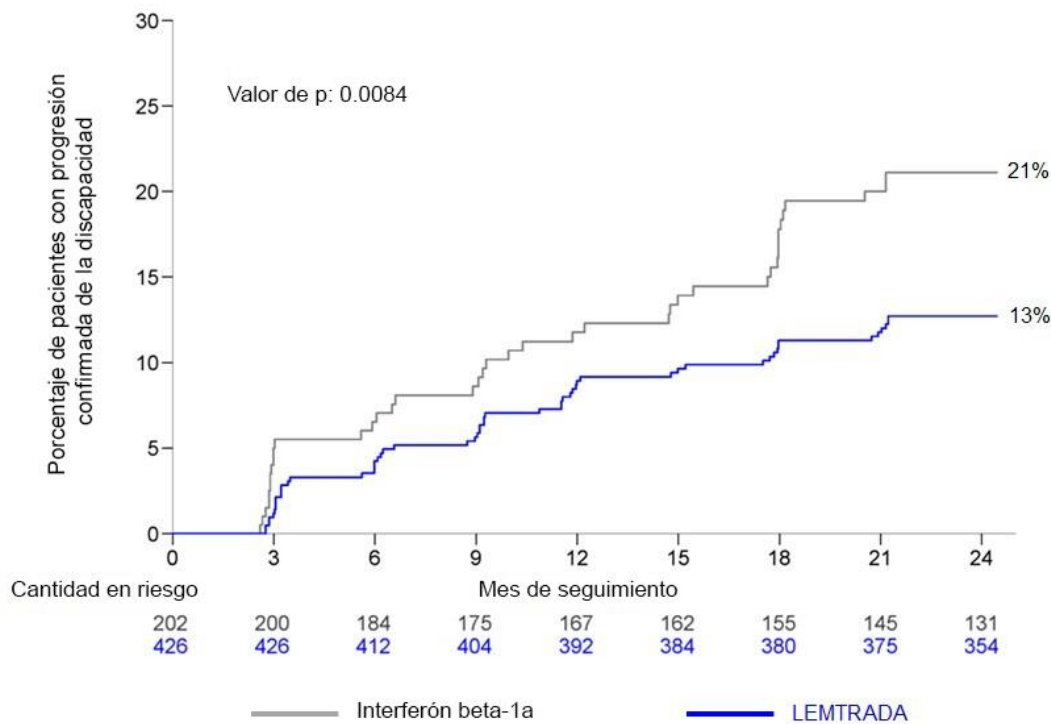
La tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor en los pacientes tratados con LEMTRADA que en los pacientes que recibieron interferón beta-1a. El tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad a los 6 meses se retrasó significativamente con el tratamiento con LEMTRADA en comparación con el interferón beta-1a. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto al cambio del volumen de la lesión T2. En la Tabla 2 y la Figura 1, se muestran los resultados del estudio 1.

**Tabla 2. Resultados clínicos y de las IRM del estudio 1**

	LEMTRADA	Interferón beta-1a 44 mcg	Valor de <i>p</i>
--	----------	------------------------------	-------------------

	(N=426)	(N=202)	
<b>Resultados clínicos</b>			
Tasa anualizada de recaídas	0.26	0.52	<0.0001
Reducción relativa	49%		
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad en el año 2	13%	21%	0.0084
Reducción del riesgo relativo	42%		
Porcentaje de pacientes que se mantuvieron sin recurrencias en el año 2	65%	47%	<0.0001
<b>Resultados de las IRM</b>			
Cambio porcentual del volumen de la lesión T2 respecto del inicio	-1.3	-1.2	0.14

**Figura 1: Tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad a los 6 meses (estudio 1)**



## Estudio 2

El estudio 2 fue un estudio de 2 años, aleatorizado, abierto, ciego para el evaluador, controlado, con comparador activo (44 microgramos de interferón beta-1a administrados por vía subcutánea tres veces por semana) en pacientes con EMRR. Los pacientes que entraron en el estudio 2 tenían un puntaje de la EDSS de 3 o menor y no habían recibido ningún tratamiento previo para la esclerosis múltiple.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir LEMTRADA (n=376) o interferón beta-1a (n=187). En el inicio, la media de la edad fue de 33 años, la media de la duración de la enfermedad fue de 2 años y la media del puntaje de la EDSS fue de 2.

Las medidas de resultado clínico fueron la tasa anualizada de recaídas (TAR) en el transcurso de 2 años y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, según se definió en el

estudio 1. La medida de resultado de las IRM fue el cambio del volumen de la lesión T2.

La tasa anualizada de recaídas fue significativamente menor en los pacientes tratados con LEMTRADA que en los pacientes que recibieron interferón beta-1a. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto al tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad y el criterio de evaluación principal de las IRM (cambio en el volumen de la lesión T2). En la Tabla 3, se muestran los resultados del estudio 2.

**Tabla 3: Resultados clínicos y de las IRM del estudio 2**

	<b>LEMTRADA (N=376)</b>	<b>Interferón beta-1a 44 mcg (N=187)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Resultados clínicos</b>			
Tasa anualizada de recaídas	0.18	0.39	<0.0001
Reducción relativa	55%		
Proporción de pacientes con progresión de discapacidad en el año 2	8%	11%	0.22
Reducción del riesgo relativo	30%		
Porcentaje de pacientes que se mantuvieron sin recurrencias en el año 2	78%	59%	<0.0001
<b>Resultados de las IRM</b>			
Cambio porcentual del volumen de la lesión T2 respecto del inicio	-9.3	-6.5	0.31

## **16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

### **16.1 Suministro**

La inyección de LEMTRADA (alemtuzumab) consiste en una solución estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarilla para infusión intravenosa, que no contiene conservantes antimicrobianos.

Cada caja de LEMTRADA (NDC: 58468-0200-1) contiene un vial de dosis única con 12 mg/1.2 ml (10 mg/ml). El tapón del vial no está hecho de látex de caucho natural.

### **16.2 Almacenamiento y manipulación**

Almacene los viales de LEMTRADA a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No los congele ni los agite. Guárdelos en la caja original para resguardarlos de la luz.

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Se le debe aconsejar al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía de medicación).

### Autoinmunidad

- Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de la salud inmediatamente si experimentan algún síntoma de una posible enfermedad autoinmune. Mencione ejemplos de síntomas importantes, tales como hemorragia, aparición fácil de moretones, petequias, púrpura, hematuria, edema, ictericia o hemoptisis (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Advierta a los pacientes sobre la importancia de realizar pruebas mensuales en sangre y orina

hasta 48 meses después del último ciclo de LEMTRADA para monitorear los signos de autoinmunidad, ya que la detección precoz y el tratamiento inmediato pueden ayudar a prevenir resultados graves y potencialmente mortales asociados con estos eventos. Informe a los pacientes que es probable que deban continuar con el monitoreo después de los 48 meses si tienen signos o síntomas de autoinmunidad.

- Advierta a los pacientes que LEMTRADA puede causar trastornos hipertiroides o hipotiroides.
- Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de la salud si experimentan síntomas que reflejen un posible trastorno tiroideo, por ejemplo, pérdida o aumento de peso sin causa aparente, latidos rápidos o palpitaciones, nerviosismo, empeoramiento del cansancio, hinchazón de los ojos, estreñimiento o sensación de frío.
- Advierta a las mujeres en edad fértil acerca de los riesgos de un embarazo con enfermedad tiroidea concomitante. Aconseje a las mujeres en edad fértil que hablen con su médico sobre la planificación del embarazo.
- Se han informado casos de hepatitis autoinmune en pacientes tratados con LEMTRADA. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de la salud inmediatamente si presentan signos o síntomas indicativos de una disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia u orina turbia, o hemorragia o aparición de moretones con mayor facilidad de lo habitual.
- Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de la salud si experimentan síntomas de hemofilia A adquirida, tales como moretones espontáneos, hemorragias nasales, dolor o inflamación articular, otros tipos de hemorragias o sangrado por un corte que puede demorar más de lo habitual en detenerse.

### Reacciones a la infusión

- Advierta a los pacientes que las reacciones a la infusión pueden producirse en el momento de la infusión o después de retirarse del centro donde reciben la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Indique al paciente que permanezca en el centro donde recibió la infusión durante al menos 2 horas después de cada infusión de LEMTRADA, o por más tiempo, según lo determine el proveedor de la salud. Informe a los pacientes que los síntomas de las reacciones a la infusión pueden ocurrir después de salir del centro donde reciben la infusión, y que deben informar estos síntomas a su proveedor de la salud.
- Indique a los pacientes que su proveedor de la salud monitoreará los signos vitales, incluida la presión arterial, antes de la infusión y durante esta, y que se pongan en contacto con este inmediatamente si experimentan reacciones a la infusión, que incluyen la inflamación de la boca o la garganta, disnea, debilidad, frecuencia cardíaca anormal (rápida, lenta o irregular), dolor torácico, sarpullido, caída facial, dolor de cabeza repentino e intenso, debilidad de un lado del cuerpo, dificultad para hablar o dolor de cuello.
- Indique a los pacientes que también ha habido informes de reacciones a la infusión poco frecuentes, pero graves, incluidas la hemorragia pulmonar, opresión/dolor o malestar en el pecho, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular o desgarres en los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro, las cuales deben notificarse a su proveedor de la salud.

- Advierta a los pacientes que las reacciones se pueden producir después de alguna de las dosis durante el ciclo de tratamiento. En la mayoría de los casos, las reacciones se produjeron entre 1 y 3 días después de la infusión.

### Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

- Informe a los pacientes sobre los síntomas y pídales que busquen atención médica inmediatamente si tienen síntomas de un accidente cerebrovascular o disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, dolor de cuello, debilidad de un lado del cuerpo, caída facial, dificultad para hablar, dolor de cabeza repentino e intenso) (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

### Neoplasias malignas

- Advierta a los pacientes que LEMTRADA puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas, incluidos el cáncer de tiroides y el melanoma (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).
- Recomiende a los pacientes que informen los síntomas de cáncer de tiroides, incluidos aparición de un nuevo bulto o inflamación en el cuello, dolor en la parte delantera del cuello, ronquera u otros cambios en la voz que no desaparecen, problemas para tragar o respirar, o tos constante que no se deba a un resfrío.
- Informe a los pacientes que deben realizarse exploraciones iniciales y anuales de la piel.

### Programa REMS de LEMTRADA

- LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido llamado programa REMS de LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*). Informe al paciente sobre los siguientes requisitos principales:
  - Los pacientes y los proveedores deben estar inscritos en el programa.
  - Los pacientes deben cumplir con los requisitos de monitoreo continuo.
  - Los pacientes deben informar todo efecto secundario o síntoma a su médico.
- LEMTRADA se encuentra disponible solo en centros de infusión certificados que participan en el programa. Por lo tanto, informe a los pacientes sobre el programa REMS de LEMTRADA a fin de que puedan encontrar un centro donde recibir la infusión.
- Aconseje a los pacientes que lean el documento *Lo que necesita saber sobre el tratamiento con LEMTRADA: Guía para pacientes*, y el documento *Lo que necesita saber sobre el tratamiento con LEMTRADA y las reacciones a la infusión: Guía para pacientes*, ambos incluidos en el material para pacientes sobre el REMS de LEMTRADA.
- Indique a los pacientes que lleven la tarjeta de información de seguridad del paciente del REMS de LEMTRADA con ellos en caso de urgencia.

### Linfocitosis hemofagocítica

- Informe a los pacientes que el tratamiento con LEMTRADA puede aumentar el riesgo de un tipo de activación inmunitaria excesiva (linfocitosis hemofagocítica), que puede ser mortal, en especial si no se diagnostica ni se trata de forma temprana.
- Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de la salud

inmediatamente si experimentan síntomas tales como fiebre, adenopatías, sarpullido o nuevos síntomas neurológicos, por ejemplo, cambios en el estado mental, ataxia o convulsiones.

- En los casos informados con LEMTRADA, los síntomas se produjeron en un plazo aproximado de 13 a 33 meses después de iniciarse el tratamiento.

### Púrpura trombocitopénica trombótica

- Informe a los pacientes que se han reportado casos de TTP en pacientes tratados con LEMTRADA y que esta es una afección potencialmente mortal (*consulte Advertencias y precauciones [5.12]*).
- Indique a los pacientes que deben obtener atención médica inmediata si presentan síntomas de TTP como fiebre, fatiga, palidez, purpura, ictericia, taquicardia, disnea, hematuria, orina oscura, disminución del volumen de orina, dolor abdominal, náuseas, vómitos o nuevos síntomas neurológicos, como confusión, estado mental alterado, cambios en la visión o el habla, o convulsiones.

### Infecciones

- Dígales a los pacientes que deben ponerse en contacto con su proveedor de la salud si tienen síntomas de infección grave, tales como fatiga, fiebre o ganglios inflamados (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).
- Informe a los pacientes que deben completar la vacunación necesaria al menos 6 semanas antes del tratamiento con LEMTRADA (*consulte Posología y administración [2.1]*). Aconseje a los pacientes que hablen con su proveedor de la salud antes de recibir alguna vacuna después de un tratamiento reciente con LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).
- Aconseje a los pacientes que eviten o calienten adecuadamente los alimentos que sean posibles fuentes de contagio de *Listeria monocytogenes* antes de recibir LEMTRADA y si recibieron un ciclo de tratamiento con LEMTRADA recientemente. Se desconoce la duración del aumento en el riesgo de contraer infecciones por *Listeria* después de la administración de LEMTRADA. Informe a los pacientes que la infección por *Listeria* puede ocasionar complicaciones graves o la muerte (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).
- Dígales a los pacientes que deben tomar los medicamentos recetados para la profilaxis antiherpética según las indicaciones del proveedor de la salud (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).
- Indique a los pacientes que se recomienda una prueba anual de detección del VPH (*consulte Advertencias y precauciones [5.14]*).

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

- Informe a los pacientes que se produjo un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en un paciente que recibió LEMTRADA. Indique a los pacientes que la LMP se caracteriza por una secuencia de deficiencias y suele conducir a la muerte o a una discapacidad grave en el transcurso de semanas o meses. Informe al paciente sobre la importancia de comunicarse con su médico si presenta algún síntoma indicativo de LMP. Informe a los pacientes que los síntomas característicos asociados con la LMP son diversos, empeoran en el transcurso de días o semanas y, entre estos, incluyen debilidad progresiva de

un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, trastornos visuales y cambios en el razonamiento, la memoria y la orientación que causan confusión y cambios en la personalidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.15]*).

### Colecistitis alitiásica aguda

- Aconseje a los pacientes que notifiquen los síntomas de colecistitis alitiásica aguda. Entre estos, se incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos (*consulte Advertencias y precauciones [5.16]*).

### Neumonitis

- Advierta a los pacientes que se han informado casos de neumonitis en pacientes tratados con LEMTRADA (*consulte Advertencias y precauciones [5.17]*). Aconseje a los pacientes que notifiquen los síntomas de enfermedad pulmonar, tales como disnea, tos, sibilancias, dolor u opresión en el pecho y hemoptisis.

### Uso concomitante de CAMPATH

- Informe a los pacientes que el alemtuzumab es el mismo medicamento que CAMPATH para el tratamiento de la LLC-B. Los pacientes deben informar a su proveedor de la salud si han recibido CAMPATH (*consulte Advertencias y precauciones [5.18]*).

### Registro de exposición durante el embarazo

- Informe a los pacientes que existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los desenlaces del embarazo en las mujeres expuestas a LEMTRADA durante este período (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

### Riesgo fetal

- Informe a los pacientes que LEMTRADA puede provocar daño fetal. Hable con las mujeres en edad fértil para saber si están embarazadas, si pueden estar embarazadas o si están intentando concebir. Advierta a las mujeres en edad fértil acerca de la necesidad de adoptar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LEMTRADA y durante 4 meses después de un ciclo de tratamiento con LEMTRADA. Informe a la paciente que si, a pesar de todo, queda embarazada, debe notificar inmediatamente a su médico.

Elaborado y distribuido por:

Genzyme Corporation

Cambridge, MA 02142

Número de licencia de los EE. UU.: 1596

LEMTRADA y CAMPATH son marcas registradas de Genzyme Corporation.

©2021 Genzyme Corporation.

## GUÍA DE MEDICACIÓN

LEMTRADA® (lem-TRA-da)  
(alemtuzumab), inyección para infusión intravenosa

Lea esta Guía de medicación antes de comenzar el tratamiento con LEMTRADA y antes de comenzar cada ciclo de tratamiento. Es posible que se haya información nueva. Esta información no reemplaza lo que usted pueda conversar con su proveedor de la salud sobre su afección o tratamiento médico.

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEMTRADA?

**LEMTRADA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:**

**1. Problemas autoinmunes graves.** Algunas personas que reciben LEMTRADA desarrollan un cuadro en el que las células inmunitarias de su organismo atacan a otras células u órganos del cuerpo (autoinmunidad), que puede ser grave y causar la muerte. Algunos de los problemas autoinmunes graves pueden incluir los siguientes:

- **púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI).** LEMTRADA puede provocar la reducción de la cantidad de plaquetas en la sangre (PTI). La PTI puede causar sangrado intenso y problemas potencialmente mortales. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - aparición fácil de moretones
  - sangrado por un corte que es difícil de detener
  - tos con sangre
  - períodos menstruales más abundantes de lo habitual
  - sangrado de las encías o la nariz que es nuevo o que tarda más de lo habitual en detenerse
  - manchas pequeñas y diseminadas en la piel que pueden ser de color rojo, rosado o violeta
- **problemas renales.** LEMTRADA puede causar un problema renal grave denominado enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular. Si esto sucede y usted no recibe tratamiento, la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular puede provocar daño renal grave, insuficiencia renal que requiere diálisis, trasplante renal o la muerte. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - hinchazón de las piernas o los pies
  - sangre en la orina (orina roja o color té)
  - disminución de la orina
  - fatiga
  - tos con sangre

Se pueden producir efectos secundarios mientras recibe LEMTRADA y durante 4 años después de que deje de recibirlo. Su proveedor de la salud le indicará análisis de sangre y orina antes del tratamiento, durante este y mensualmente durante los 4 años siguientes después de recibir la última infusión de LEMTRADA. Es posible que deba continuar realizándose análisis de sangre y orina después de 4 años, en caso de que tenga algún signo o síntoma de autoinmunidad. Los análisis de sangre y orina servirán para que su proveedor de la salud pueda identificar los signos y síntomas de problemas autoinmunes graves.

Es importante que se haga análisis de sangre y orina, incluso si se siente bien y no tiene ningún síntoma relacionado con LEMTRADA y de esclerosis múltiple. Esto puede ayudar a su proveedor de la salud a detectar problemas de forma temprana.

**2. Reacciones graves a la infusión.** LEMTRADA puede causar reacciones graves a la infusión que pueden ser mortales. Estas pueden ocurrir mientras recibe el tratamiento o hasta 24 horas o más después de que haya recibido LEMTRADA.

Recibirá su infusión en un centro médico con equipamiento y personal capacitado para manejar reacciones a la infusión. Estará en observación mientras recibe el tratamiento y durante al menos **2 horas** después de que haya recibido LEMTRADA. **Es importante** que permanezca en el centro



donde recibe la infusión durante al menos **2** horas después de que esta finaliza o más tiempo, si su proveedor de la salud así lo decide. Si se produce una reacción grave a la infusión mientras recibe LEMTRADA, es posible que haya que interrumpirla.

Informe inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción grave a la infusión durante la administración y después de que haya abandonado el establecimiento de atención médica:

- hinchazón de la boca o la garganta
- dificultad para respirar
- debilidad
- latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares
- dolor en el pecho
- sarpullido

Para disminuir las probabilidades de tener una reacción grave a la infusión, su proveedor de la salud le dará un medicamento llamado corticoesteroide antes de las primeras 3 infusiones de un ciclo de tratamiento. También es posible que le den otros medicamentos antes o después de la infusión para intentar disminuir las probabilidades de sufrir estas reacciones o tratarlas después de que se produzcan.

**3. Accidente cerebrovascular y desgarres en las arterias que suministran sangre al cerebro (arterias carótidas y vertebrales).** Algunas personas han sufrido accidentes cerebrovasculares graves y algunas veces mortales, y desgarres en las arterias carótidas o vertebrales dentro de los 3 días posteriores de recibir LEMTRADA. Busque ayuda inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas que pueden ser signos de un accidente cerebrovascular o desgarres en las arterias carótidas o vertebrales:

- caída de partes del rostro
- dolor de cabeza repentino e intenso
- dolor de cuello
- debilidad de un lado
- dificultad con el habla

**4. Algunos cánceres.** Recibir LEMTRADA puede aumentar sus probabilidades de padecer algunos tipos de cáncer, como cáncer de tiroides, cáncer de piel (melanoma) y cánceres de la sangre llamados trastornos linfoproliferativos y linfoma. Llame a su proveedor de la salud si tiene los siguientes síntomas que pueden ser un signo de cáncer de tiroides:

- bulto nuevo
- hinchazón en el cuello
- dolor en la parte delantera del cuello
- ronquera o cambios en la voz que no desaparecen
- dificultad para tragar o respirar
- tos que no es causada por un resfrío

Debe hacerse exámenes de la piel antes de comenzar a recibir LEMTRADA y anualmente mientras reciba el tratamiento para monitorear los síntomas de cáncer de piel.

**Debido al riesgo de autoinmunidad, reacciones a la infusión y algunos tipos de cáncer, LEMTRADA solo se encuentra disponible mediante un programa restringido llamado Programa de Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) de LEMTRADA.** Llame al 1-855-676-6326 para inscribirse en el programa REMS de LEMTRADA.

- Usted y su proveedor de la salud deben estar inscritos en el programa REMS de LEMTRADA.
- LEMTRADA solo se puede administrar en un centro médico certificado que participe en el programa REMS de LEMTRADA. Su proveedor de la salud puede proporcionarle información sobre cómo encontrar un centro médico certificado.
- Lea los documentos del programa REMS de LEMTRADA “Lo que necesita saber sobre el tratamiento con LEMTRADA: Guía para pacientes” y “Lo que necesita saber sobre el tratamiento

con LEMTRADA y las reacciones a la infusión: Guía para pacientes”, después de inscribirse en el programa.

- Lleve con usted su tarjeta de información de seguridad del paciente del REMS de LEMTRADA en caso de urgencia.

### ¿Qué es LEMTRADA?

LEMTRADA es un medicamento de prescripción utilizado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), que incluyen la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa en adultos. Dado que el tratamiento con LEMTRADA puede aumentar el riesgo de padecer ciertas afecciones y enfermedades, LEMTRADA generalmente se receta a personas que han probado 2 o más medicamentos para la EM que no funcionaron lo suficientemente bien. No se recomienda el uso de LEMTRADA en pacientes con el síndrome aislado clínicamente (SAC).

Se desconoce si LEMTRADA es seguro y eficaz en pacientes menores de 17 años.

### ¿Quiénes no deben recibir LEMTRADA?

**No reciba LEMTRADA si usted:**

- es alérgico al alemtuzumab o a alguno de los excipientes de LEMTRADA. Consulte la parte final de esta Guía de medicación para obtener una lista completa de los componentes de LEMTRADA.
- está infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- tiene una infección activa

### ¿Qué debo decirle a mi proveedor de la salud antes de recibir LEMTRADA?

Antes de recibir LEMTRADA, informe lo siguiente a su proveedor de la salud:

- tiene problemas hemorrágicos.
- tiene problemas de tiroides.
- tiene problemas renales.
- tiene antecedentes recientes de infección.
- está tomando un medicamento llamado CAMPATH®. El alemtuzumab, el principio activo de LEMTRADA, es el mismo medicamento que contiene CAMPATH.
- recibió una vacuna con microorganismos vivos en las últimas 6 semanas antes de recibir LEMTRADA o tiene planes de recibir vacunas con microorganismos vivos. Si no está seguro de si la vacuna contiene microorganismos vivos, consulte a su proveedor de la salud.
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. LEMTRADA puede causarle daño al feto.
  - Existe un registro de exposición durante el embarazo para las mujeres expuestas a LEMTRADA durante este período. El objetivo del registro es recopilar información sobre la salud de las mujeres que se exponen a LEMTRADA, y la salud de sus bebés. Si queda embarazada mientras recibe LEMTRADA, hable con su proveedor de la salud sobre el registro llamando al 1-866-758-2990.
- debe usar un método anticonceptivo mientras reciba LEMTRADA y durante los 4 meses posteriores al ciclo de tratamiento.
- está amamantando o tiene planes de amamantar. No se sabe si LEMTRADA pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de la salud deben decidir si recibirá LEMTRADA o amamantará.

**Dígale a su proveedor de la salud todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos con y sin receta, las vitaminas y los suplementos herbolarios.

Usar LEMTRADA y otros medicamentos puede causar efectos entre ellos y provocar efectos secundarios. Informe especialmente a su proveedor de la salud si toma medicamentos que pueden aumentar sus probabilidades de tener infecciones, como los medicamentos usados para tratar el cáncer o controlar el sistema inmunitario.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de la salud y su farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.

### ¿Cómo recibiré LEMTRADA?

- LEMTRADA se administra a través de una aguja colocada en la vena (infusión i. v.).
- Lleva aproximadamente 4 horas recibir una dosis completa de LEMTRADA por día.
- Recibirá LEMTRADA durante 2 o más ciclos de tratamiento.
- Recibirá LEMTRADA durante 5 días seguidos (consecutivos) durante el primer ciclo de tratamiento y, luego, durante 3 días seguidos (consecutivos) aproximadamente 1 año después durante el segundo ciclo de tratamiento.
- En caso de que se necesiten ciclos adicionales de tratamiento con LEMTRADA, se podrán administrar durante 3 días consecutivos al menos 1 año después del ciclo de tratamiento anterior.

### ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de LEMTRADA?

**LEMTRADA puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LEMTRADA?”
- **problemas de tiroides.** Algunas personas que reciben LEMTRADA pueden presentar problemas tiroideos, incluidos, entre otros, un exceso de actividad tiroidea (hipertiroidismo) o actividad tiroidea insuficiente (hipotiroidismo). Su proveedor de la salud le realizará análisis de sangre para controlar el funcionamiento de la tiroides. Llame a su proveedor de la salud si tiene alguno de los síntomas de problemas tiroideos.
  - Entre los síntomas de **hipertiroidismo**, se pueden incluir los siguientes:
    - sudoración excesiva
    - hinchazón ocular
    - pérdida de peso sin causa aparente
    - nerviosismo
    - pulso acelerado
  - Entre los síntomas de **hipotiroidismo**, se pueden incluir los siguientes:
    - aumento de peso sin causa aparente
    - empeoramiento del cansancio
    - sensación de frío
    - estreñimiento
- **recuentos bajos de células sanguíneas (citopenias).** LEMTRADA puede causar una disminución de algunos tipos de células de la sangre. Algunas personas con estos recuentos bajos pueden tener más infecciones. Entre los síntomas de citopenia, se pueden incluir los siguientes:
  - debilidad
  - orina oscura
  - dolor en el pecho
  - pulso acelerado
  - coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)

Su proveedor de la salud le realizará análisis de sangre para detectar citopenias. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene los síntomas que se enumeran arriba.

- **inflamación del hígado.** Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene síntomas como náuseas, dolor de estómago, cansancio, pérdida del apetito, coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo, o sangrado o aparición de moretones con mayor facilidad de lo habitual sin causa aparente.
- **linfocitosis hemofagocítica (LHH).** LEMTRADA puede aumentar el riesgo de un tipo de hiperactividad del sistema inmunitario (linfocitosis hemofagocítica), lo que puede ser mortal, especialmente si no se diagnostica ni se trata de forma temprana. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene síntomas, tales como fiebre, ganglios inflamados, sarpullido o nuevos problemas del sistema nervioso, como convulsiones, cambios en el pensamiento o el estado de alerta, o inestabilidad o problemas para caminar nuevos o que empeoran. Estos síntomas se han presentado en personas que recibieron LEMTRADA entre 13 y 33 meses después de haber comenzado el tratamiento con LEMTRADA.

- **púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).** Con la administración de LEMTRADA se puede presentar púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). La TTP es un problema de coagulación de la sangre. Se pueden formar coágulos en los vasos sanguíneos del cuerpo. La TTP se debe tratar en un hospital inmediatamente porque puede causar la muerte. Obtenga atención médica inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas.
  - manchas de color púrpura (llamadas púrpura) en la piel o en la boca (membranas mucosas) por sangrado debajo de la piel
  - coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
  - sensación de cansancio o debilidad
  - piel muy pálida
  - fiebre
  - frecuencia cardíaca acelerada o sensación de falta de aire
  - dolor de cabeza
  - cambios en el habla
  - confusión
  - cambios en la visión
  - convulsiones
  - poca cantidad de orina, orina oscura u orina con sangre
  - dolor en la zona del estómago (abdominal)
  - náuseas, vómitos o diarrea
- **trastorno sanguíneo (hemofilia A adquirida).** LEMTRADA puede causar un trastorno sanguíneo llamado hemofilia A adquirida. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - moretones
  - sangrado nasal
  - dolor o inflamación articular
  - sangrado por un corte que tarda más de lo habitual en detenerse
  - sangre en la orina
  - heces oscuras o sanguinolentas
- **infecciones graves.** LEMTRADA puede provocar infecciones graves durante la administración y después de recibir un ciclo de tratamiento. Las infecciones graves pueden incluir:
  - **listeria.** Las personas que reciben LEMTRADA tienen mayores probabilidades de tener una infección producida por una bacteria llamada *Listeria*, que puede ocasionar complicaciones graves o la muerte. Evite las comidas que puedan ser una fuente de contagio de *Listeria* (por ejemplo, los embutidos, los lácteos y quesos no pasteurizados, los quesos blandos, o la carne, los mariscos o el pollo semicrudos) o asegúrese de calentar bien los alimentos que consuma y que puedan contener *Listeria* si recibe tratamiento con LEMTRADA.
  - **infección vírica por herpes.** Algunas personas que reciben LEMTRADA tienen mayores probabilidades de tener infecciones víricas por herpes. Su proveedor de la salud le recetará medicamentos para disminuir las probabilidades de tener estas infecciones. Tome estos medicamentos exactamente como su proveedor de la salud le indique.
  - **virus del papiloma humano (VPH).** Las mujeres tienen mayores probabilidades de tener una infección cervicouterina por VPH. Si es mujer, debe realizarse una prueba de detección anual de VPH.
  - **tuberculosis.** Su proveedor de la salud debe determinar si tiene tuberculosis antes de que reciba LEMTRADA.
  - **infección por hongos.**

Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene síntomas de una infección grave, como fiebre o ganglios inflamados. Es posible que tenga que ir al hospital para recibir tratamiento si contrae una infección grave. Es importante que les diga a los proveedores de la salud que ha recibido LEMTRADA.

Hable con su proveedor de la salud antes de recibir vacunas después de haber recibido LEMTRADA. Algunas vacunas pueden aumentar sus probabilidades de tener infecciones.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** Se ha informado con LEMTRADA de una infección cerebral poco frecuente que suele provocar la muerte o una discapacidad grave. Los síntomas de LMP empeoran con el paso de los días o las semanas. Es importante que llame a su médico inmediatamente si tiene algún problema médico nuevo o que empeora, y que ha durado varios días, incluidos problemas con lo siguiente:
  - razonamiento
  - vista
  - fuerza
  - equilibrio
  - debilidad en un lado del cuerpo
  - uso de los brazos o las piernas
- **Inflamación de la vesícula sin cálculos (colecistitis alitiásica).** LEMTRADA puede aumentar sus probabilidades de tener inflamación de la vesícula sin cálculos, una afección médica grave que puede ser potencialmente mortal. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas de colecistitis alitiásica, entre los que se pueden incluir los siguientes:
  - molestia o dolor de estómago
  - fiebre
  - náuseas o vómitos
- **inflamación del tejido pulmonar (neumonitis).** Algunas personas tuvieron hinchazón del tejido pulmonar mientras recibían LEMTRADA. Llame inmediatamente a su proveedor de la salud si tiene los siguientes síntomas:
  - disnea
  - tos
  - sibilancias
  - dolor u opresión en el pecho
  - tos con sangre

Los efectos secundarios más comunes de LEMTRADA incluyen:

- sarpullido
- dolor de cabeza
- problemas de tiroides
- fiebre
- hinchazón de la nariz y la garganta (nasofaringitis)
- náuseas
- infección en vías urinarias
- sensación de cansancio
- dificultad para dormir
- infección en vías respiratorias altas
- infección vírica por herpes
- urticaria
- comezón
- infección por hongos
- dolor de articulaciones
- dolor de brazos o piernas
- dolor de espalda
- diarrea
- infecciones sinusales
- dolor de boca o garganta
- sensación de hormigueo
- mareos
- dolor de estómago
- enrojecimiento súbito del rostro, cuello o pecho
- vómitos

Informe a su proveedor de la salud si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de LEMTRADA. Para obtener más información, hable con su proveedor de la salud o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

#### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de LEMTRADA.**

En esta Guía de medicación se resume la información más importante sobre LEMTRADA. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de la salud. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de la salud información sobre LEMTRADA que esté escrita para los profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite [www.LemtradaREMS.com](http://www.LemtradaREMS.com) o llame a Genzyme al 1-855-676-6326.

#### **¿Cuáles son los componentes de LEMTRADA?**

**Principio activo:** alemtuzumab

**Excipientes:** fosfato dibásico de sodio, edetato disódico dihidratado, polisorbato 80, cloruro de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio y agua para inyectables, USP

Elaborado y distribuido por:

Genzyme Corporation

Cambridge, MA 02142

Número de licencia de los EE. UU.: 1596

LEMTRADA y CAMPATH son marcas registradas de Genzyme Corporation.

©2021 Genzyme Corporation. Todos los derechos reservados.

Esta Guía de medicación se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisada en: Abril de 2021

MAT-US-2109375-v1.0-10/2021