



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4361

BUENOS AIRES, 03 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-16755-14-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEMTRADA/ ALEMTUZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN autorizado por el certificado Nº 57.468.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) Nº 6077/97.

Que a foja 210 y 211 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ncl



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

43619

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEMTRADA/ALEMTUZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN, autorizada por el Certificado N° 57.468, cuyos textos obran a fojas: 40 a 70, 71 a 101 y 102 a 132; desglosándose las fojas 40 a 70.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 4377/14 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.468 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-016755-14-9
DISPOSICIÓN N°

MCR

43619

-2-

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4361**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.468 y de acuerdo a lo solicitado por la GENZYME DE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial/ Genérico/s: LEMTRADA/ ALEMTUZUMAB.
Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN.
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4377/14.
Tramitado por expediente N° 1-47-1110-00064-13-6

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4377/14.	Prospectos de fojas 40 a 70, 71 a 101 y 102 a 132; desglosándose las fojas 40 a 70.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.468 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **03 JUN 2015**

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-016755-14-9
DISPOSICION N°

Handwritten signature

nce

4361

-3-

Handwritten signature
Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

4387

03 JUN 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

genzyme

A SANOFI COMPANY

LEMTRADA[®]

ALEMTUZUMAB 12 mg

Concentrado para solución para infusión

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

FORMA FARMACÉUTICA

Vial con Concentrado para solución para infusión

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial para uso único de Lemtrada vial contiene 12 mg alemtuzumab en 1,2 mL (10 mg/mL).

Cada 1,0 mL de solución de concentrado contiene alemtuzumab 10 mg, cloruro de sodio 8,0 mg, fosfato dibásico sódico 1,15 mg, cloruro de potasio 0,2 mg, fosfato dihidrógeno potásico 0,2 mg, polisorbato 80 - 0,1 mg, edetato disodio dihidrato 0,0187 mg, y agua para inyectables c.s.

Formula Estructural

Alemtuzumab es una molécula en forma de Y que consiste en dos cadenas polipeptídicas livianas (L-C) de 24-kilodalton (kD) y dos cadenas polipeptídicas pesadas (H-C) de 49-kD unidas entre si por 2 puentes interdisulfuro (L-C)-(H-C) y 2 puentes interdisulfuro (H-C)-(H-C). Cada molécula también contiene un total de 12 puentes disulfuro intracadenas y un residuo asparagina en cada cadena pesada que es sensible a la glicosilación.


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

4361



Descripción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante dirigido contra la glicoproteína de 21-28 kD de superficie celular, CD52. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con marco humano variable y regiones constantes, y regiones determinantes de complementariedad de anticuerpo monoclonal murino (rata). El anticuerpo tiene un peso molecular aproximado de 150 kD. Alemtuzumab es producido por cultivo en suspensión en células de mamífero (ovario de hámster chino) en un medio nutricional. Alemtuzumab es una solución concentrada para infusión, estéril, límpida, incolora a ligeramente amarilla (pH 7,0-7,4).

Acción Terapéutica

Clase Terapéutica Farmacológica

Anticuerpo Monoclonal

Código ATC: L04AA34

INDICACIONES

Lemtrada (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o por resonancia magnética.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Lemtrada se une a CD52, un antígeno de superficie celular presente en altos niveles en los linfocitos T y B, y en niveles menores en las células asesinas naturales, monocitos y macrófagos. Hay muy pocos o ningún CD52 detectado en neutrófilos, células plasmáticas, o células madre de médula ósea. Lemtrada actúa a través de citólisis celular anticuerpo dependiente y lisis mediada por complemento luego de la unión en la superficie celular de linfocitos T y B.

El mecanismo por el cual Lemtrada ejerce sus efectos terapéuticos en EM es desconocido, pero puede involucrar inmunomodulación a través de la depleción y repoblación de linfocitos, incluyendo:

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S A

Farm. HELGA SERMUKSIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

7361



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

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

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

La farmacocinética de Lemtrada fue evaluada en un total de 216 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EM-RR) que recibieron infusiones IV ya sea 12 mg/día o 24 mg/día en 5 días consecutivos, seguidos de 3 días consecutivos 12 meses después del curso inicial de tratamiento. Las concentraciones séricas aumentaron con cada dosis consecutiva dentro de cada curso de tratamiento, con las mayores concentraciones observadas después de la última infusión de un curso de tratamiento. La administración de 12 mg/día resultó en una C_{max} de 3014 ng/mL al Día 5 del curso de tratamiento inicial, y 2276 ng/mL al Día 3 del segundo curso de tratamiento. La vida media alfa aproximada fue de 2 días y fue comparable entre los cursos, llevando a

MS

CYNTHIA TESTOLIN
Apuerado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

4361^{ra}



concentraciones séricas bajas o indetectables dentro de aproximadamente 30 días luego de cada curso de tratamiento.

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

No se pueden sacar conclusiones a partir de los datos disponibles sobre el efecto de la raza y el sexo en la farmacocinética de Lemtrada. La farmacocinética de Lemtrada no se ha estudiado en pacientes de más de 55 años. Ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración

Infusión Intravenosa (IV).

Dosificación y Método de Administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrada por infusión IV en 2 cursos de tratamiento.

- Curso de tratamiento inicial: 12 mg/día en 5 días consecutivos (dosis total 60 mg)
- Segundo curso de tratamiento: 12 mg/día en 3 días consecutivos (dosis total 36 mg) administrado 12 meses después del curso de tratamiento inicial.

Lemtrada debe ser administrado por infusión IV durante un período de tiempo de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retirar 1,2 mL de Lemtrada del vial e inyectar en 100 mL de cloruro de sodio 0,9% estéril (USP/F. Eur./F.A.) o en dextrosa/glucosa 5% en agua (USP/F. Eur./F.A.). Suavemente invertir la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene preservativos antimicrobianos y por lo tanto debe tenerse precaución para asegurar la esterilidad de la solución preparada.

Cada vial es para un uso único.

El producto diluido debe ser usado dentro de las 8 horas después de dilución.

Condiciones Especiales de Manipulación

Los viales de Alemtuzumab deben ser inspeccionados en busca de material particulado y decoloración antes de su administración. No utilizar si material particulado se encuentra

MB


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

17/03/19



presente o si la solución está decolorada. No congelar ni agitar los viales antes de su uso. Proteger de la luz

Medicaciones Concomitantes Recomendadas

Los pacientes deben ser pre-medicados con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada en los 3 primeros días de cualquier curso de tratamiento. En los estudios clínicos los pacientes fueron pre-tratados con 1.000 mg de metilprednisolona en los 3 primeros días de cada curso de tratamiento con Lemtrada. También puede considerarse el pre-tratamiento con antihistamínicos y/o antipiréticos previo a la administración de Lemtrada.

Profilaxis oral para infección por herpes debe ser administrada a todos los pacientes comenzando en el primer día de cada curso de tratamiento y continuarla durante como mínimo 1 mes después del tratamiento con Lemtrada. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron aciclovir 200 mg BID o equivalente.

CONTRAINDICACIONES

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida o reacciones anafilácticas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes que están infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

A los pacientes tratados con Lemtrada se les debe suministrar la información para pacientes, la Tarjeta de Paciente y la Guía para el Paciente. Antes del tratamiento deberá informarse al paciente de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de Lemtrada.

Recordar al paciente que debe mantenerse alerta respecto a síntomas que pudiesen experimentar y buscar ayuda médica inmediata en caso de dudas.

Autoinmunidad

El tratamiento puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de enfermedades de origen autoinmune incluyendo: púrpura trombocitopénica inmune

MS

CYNTHIA TESTOLIN
Asesorado Legal
de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



(PTI), trastornos de tiroides o, raramente, nefropatías (por ejemplo, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular). Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedades autoinmunes previas distintas de la EM, aunque los datos disponibles sugieren que no se produce un empeoramiento de las enfermedades autoinmunes preexistentes tras el tratamiento con alemtuzumab.

Púrpura Trombocitopénica Inmune

Se han observado casos graves de PTI en aproximadamente un 1% de los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados en EM. En un ensayo clínico controlado en pacientes con EM, un paciente desarrolló PTI que no se detectó antes de la implementación de los requisitos de controles sanguíneos mensuales y falleció de hemorragia intracerebral. La aparición de PTI normalmente se ha dado entre 14 y 36 meses después de la primera administración. Los síntomas de PTI pueden incluir (pero sin limitarse a) tendencia a la formación de hematomas, petequias, sangrado mucocutáneo espontáneo (por ejemplo, epistaxis, hemoptisis), sangrado menstrual irregular o más abundante de lo normal. La hemoptisis puede ser también indicativa de enfermedad anti-MBG (ver a continuación) y debe realizarse un diagnóstico diferencial adecuado. Recuerde al paciente que debe estar alerta ante cualquier síntoma que pueda experimentar y que debe buscar consejo médico en caso de duda.

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

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

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

MB


CYNTHIA TESTOLIN
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Nefropatías

Se observaron nefropatías, incluyendo la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), en un 0,3% de los pacientes en los ensayos clínicos en EM y, normalmente, ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, hubo dos casos de enfermedad anti-MBG. Ambos casos fueron graves, se identificaron pronto en los controles clínicos y de laboratorio y respondieron bien al tratamiento.

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

Los niveles de creatinina sérica y un urianálisis con conteo celular deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, a intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de cambios clínicamente significativos respecto al nivel basal en la creatinina en suero, hematuria sin explicación y/o proteinuria requieren evaluación adicional para detectar nefropatías, incluyendo la consulta inmediata a un especialista. La detección y el tratamiento tempranos de las nefropatías pueden reducir el riesgo de resultados desfavorables. Después de este periodo, las pruebas deben realizarse en base a los hallazgos clínicos sugestivos de nefropatías.

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

Trastornos de tiroides

Se observaron trastornos autoinmunes de tiroides en un 36% estimado de los pacientes tratados con Lemtrada 12 mg en los ensayos clínicos en EM en los 48 meses siguientes a la primera administración de Lemtrada. La incidencia de acontecimientos tiroideos fue superior en los pacientes con antecedentes de trastornos de tiroides tanto en los grupos de tratamiento con Lemtrada como con interferón beta 1a (IFNB-1a). En pacientes con trastorno de tiroides en curso, Lemtrada debe administrarse si los posibles beneficios

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Apunderado Legal
Buenos Aires, Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

77509



justifican los posibles riesgos. Los trastornos autoinmunes de tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada. Antes de la autorización, ocurrieron acontecimientos graves en <1% de los pacientes. Sólo la enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), el hipertiroidismo y el hipotiroidismo ocurrieron en más de 1 paciente. La mayoría de los acontecimientos tiroideos fueron tratados con tratamiento médico convencional, aunque algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

A los pacientes que desarrollaron eventos adversos tiroideos en los ensayos clínicos se les permitió continuar el tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total del estudio desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año después de iniciado el tratamiento con Alemtuzumab y se les permitió continuar el tratamiento. La mayoría de estos pacientes no experimentaron un empeoramiento en la gravedad de trastornos tiroideos.

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

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

En los ensayos clínicos, el estado de los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti TPO) del paciente antes del tratamiento no fue indicativo del desarrollo de un acontecimiento adverso relacionado con la tiroides. La mitad de los pacientes que dieron positivo al inicio y un cuarto de los pacientes que dieron negativo al inicio en anticuerpos anti-TPO desarrollaron un acontecimiento relacionado con la tiroides. La amplia mayoría (aproximadamente el 80%) de los pacientes que presentaron un acontecimiento relacionado con la tiroides tras el tratamiento habían dado negativo en anticuerpos anti-TPO al inicio. Así, independientemente del estado de los anticuerpos anti-TPO en el pretratamiento, los pacientes pueden desarrollar un acontecimiento adverso relacionado con la tiroides y deberán realizarse todas las pruebas analíticas de forma periódica tal y como se ha descrito anteriormente.

Citopenias

De forma poco frecuente, se han notificado citopenias autoinmunes como neutropenia,

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



anemia hemolítica y pancitopenia en ensayos clínicos en EM. Los resultados de los recuentos sanguíneos completos (ver anteriormente en PTI) deben utilizarse para detectar las citopenias. Si se confirma la aparición de una citopenia, debe iniciarse rápidamente una intervención médica adecuada, incluyendo la consulta a un especialista.

Reacciones Asociadas a la Infusión

En los estudios clínicos, las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) fueron definidas como cualquier evento adverso ocurriendo durante o dentro de las 24 horas de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en los estudios clínicos controlados en EM experimentaron RAIs leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de Lemtrada 12 mg, las que a menudo incluyeron cefalea, erupción, pirexia, náusea, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, erupción generalizada, taquicardia, dispepsia, mareos y dolor. En 3% de los pacientes ocurrieron reacciones serias incluyendo casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la infusión, pero tendrán tendencia a ser más severas o potencialmente una amenaza para la vida. Las reacciones atribuidas a anafilaxis se han notificado raramente, en contraste con las reacciones asociadas con la infusión.

Se recomienda pretratar a los pacientes para mejorar los efectos de las reacciones a la infusión (ver Medicaciones concomitantes recomendadas). La mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos antes de, al menos, una infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden sufrir RAI a pesar del pretratamiento. Se recomienda observar si hay reacciones durante la infusión de Lemtrada y hasta 2 horas después de ésta. Si se produjera una RAI, proporcione el tratamiento sintomático adecuado según sea necesario. Si la infusión no fuera bien tolerada, su duración podría extenderse. En caso de reacciones graves a la infusión, debe considerarse la interrupción inmediata de la infusión intravenosa. En los ensayos clínicos, fueron muy raras las reacciones graves o de anafilaxia que necesitaron la interrupción del tratamiento.

Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia.

MS

CYNTHIA TESTOLIN
Aporado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

4361



Debe haber recursos disponibles para tratar las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

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

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

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

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

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que ésta esté completamente controlada.

Debe iniciarse la profilaxis con un agente oral contra el herpes desde el primer día de tratamiento con Lemtrada y hasta, como mínimo, 1 mes después de cada curso de

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Asesora Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

37731



tratamiento. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes aciclovir 200 mg dos veces al día o equivalente.

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

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

Malignidad

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Lemtrada en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se desconoce si alemtuzumab confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides.

Anticoncepción

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

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requerimientos de inmunización local por lo menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. La capacidad de

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

4367



generar una respuesta inmune a alguna vacuna luego del tratamiento con Lemtrada no ha sido estudiada.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas luego de un curso de tratamiento con Lemtrada no ha sido formalmente estudiada en estudios clínicos controlados en EM. Vacunas a virus vivos no deben ser administradas a pacientes de EM que han recibido recientemente un curso de tratamiento con Lemtrada.

Prueba de anticuerpo a virus de Varicela zoster/vacunación

En lo que respecta a cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un curso de tratamiento con Lemtrada, los pacientes sin historia de varicela o sin vacunación contra el virus de varicela zoster (VVZ) deben someterse a una prueba por anticuerpos VVZ. Debe considerarse la vacunación de VVZ en los pacientes anticuerpo negativo antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación VVZ, posponer el tratamiento con Lemtrada durante 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio recomendadas para monitorear a los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante los 48 meses siguientes al último curso de tratamiento con LEMTRADA para controlar que no haya síntomas tempranos de enfermedad autoinmune:

- Recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (previo a la iniciación del tratamiento y luego a intervalos mensuales)
- Urinálisis con recuento de células urinarias (antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función tiroidea, tal como nivel de TSH (previo a la iniciación del tratamiento y luego cada 3 meses)

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

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Aboogado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Manejar Equipo Pesado

No se han realizado estudios del el efecto de alemtuzumab sobre la capacidad de conducir o de manejar equipos.

La mayoría de pacientes experimentan RAI que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con Lemtrada. Algunas RAI (por ejemplo, mareo) podrían afectar de forma temporal a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas y se debe tener precaución hasta que se resuelvan.

INTERACCIONES

Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción de Lemtrada usando las dosis recomendadas en pacientes con EM. En un estudio clínico controlado en EM, a pacientes recientemente tratados con interferón betay glatiramer acetato se les requirió que discontinuaran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Fármaco/Comida

Lemtrada es administrado parenteralmente, por lo tanto las interacciones entre comida y bebida es improbable.

Incompatibilidades Farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidades, alemtuzumab no debe ser mezclado con otros productos medicinales. No agregar o infundir simultáneamente otros productos medicinales a través de la misma línea intravenosa.

Este producto medicinal no debe ser diluido con solventes diferentes de los mencionados en Dosificación y Métodos de Administración y Condiciones Especiales de Manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y bolsas de infusión de PVC, o conjuntos de administración de PVC o de líneas de polietileno-PVC o filtros de unión de bajas proteínas.

CYNTHIA TESTOLIN
Apuoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Fárm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Fármaco/Pruebas de Laboratorio

No se conoce si alemtuzumab interfiere con algún examen de laboratorio clínico de rutina.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

Carcinogénesis

No ha habido estudios para evaluar el potencial carcinogénico de alemtuzumab.

Mutagénesis

No ha habido estudios para evaluar el potencial mutagénico de alemtuzumab.

Fertilidad y Reproducción

El tratamiento con Lemtrada IV a dosis de hasta 10 mg/kg/día, administrado durante 5 días consecutivos (AUC de 11,8 veces la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada) no tuvo efecto sobre la fertilidad y la función reproductora en ratones transgénicos macho huCD52. El número de espermatozoides normales se vio significativamente reducido (<10%) en relación con los controles y que el porcentaje de espermatozoides anormales (cabezas separadas o sin cabeza) aumentó significativamente (hasta el 3%). No obstante, estos cambios no afectaron a la fertilidad y fueron, por tanto, considerados como no adversos.

En ratones hembra con dosis de alemtuzumab intravenoso de hasta 10 mg/kg/día IV (AUC de 7,9 veces la exposición humana en la dosis diaria recomendada) durante 5 días consecutivos antes de su apareamiento con ratones salvajes macho, el promedio de cuerpos lúteos y lugares de implantación por ratón se redujo significativamente en comparación con los animales tratados con vehículo. Se observó una reducción de la ganancia de peso gestacional en relación con los controles con vehículos en ratones hembra embarazadas con dosis de 10 mg/kg/día.

En un estudio de toxicidad para la reproducción en ratones hembra embarazadas expuestas a dosis intravenosas de alemtuzumab de hasta 10 mg/kg/día (AUC 4,1 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 12 mg/día) durante 5 días consecutivos durante la gestación, los resultados mostraron un aumento significativo en el número de madres con todos los embriones muertos o reabsorbidos, junto con una reducción simultánea del número de madres con fetos viables. No se observaron

MS

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMULIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



variaciones o malformaciones externas, de tejidos blandos o esqueléticos con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Se observaron transferencia placentaria y posible actividad farmacológica de alemtuzumab en ratones durante la gestación y tras el parto. En los estudios con ratones, se observaron alteraciones en los recuentos de linfocitos en crías expuestas a alemtuzumab durante la gestación con dosis de hasta 3 mg/kg/día durante 5 días consecutivos (AUC de 1,0 veces la exposición humana en la dosis recomendada de 12 mg/día). El desarrollo cognitivo, físico y sexual de las crías expuestas a alemtuzumab durante la lactancia no se vio afectado con dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Lemtrada en mujeres embarazadas. Lemtrada debe ser administrado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; alemtuzumab también podría atravesar la barrera placentaria y de esta manera potencialmente causar un riesgo para el feto.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver Fertilidad y reproducción). Se desconoce si alemtuzumab puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Las enfermedades de tiroides (ver Advertencias y Precauciones: Trastornos de tiroides) suponen un riesgo especial para las mujeres embarazadas. Si no se trata el hipotiroidismo durante el embarazo, aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de que el feto resulte afectado con problemas como retraso mental y enanismo. En madres con la enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de la hormona estimulante del tiroides se pueden transmitir al feto en desarrollo y causar una enfermedad de Graves neonatal transitoria.

Trabajo de Parto y Alumbramiento

Nada especificado.

CYNTHIA TESTOLIN
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



Lactancia

Se detectó alemtuzumab en la leche y en las crías de ratones en periodo de lactancia.

Se desconoce si alemtuzumab se excreta a la leche humana. No se puede excluir el riesgo para niños lactantes. Por tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante cada curso de tratamiento con Lemtrada y durante 4 meses después de la última infusión de cada curso de tratamiento. No obstante, las ventajas de la inmunidad que confiere la leche materna pueden superar los riesgos de una posible exposición del lactante a alemtuzumab.

Fertilidad

No existen datos clínicos adecuados sobre seguridad sobre el efecto de Lemtrada en la fertilidad. En un subestudio con 13 pacientes varones tratados con alemtuzumab (en tratamiento con 12 mg o 24 mg), no hubo evidencia de aspermia, azoospermia, recuento de espermatozoides sistemáticamente reducido, trastornos de la movilidad o un aumento de anomalías morfológicas del esperma.

Se sabe que el CD52 está presente en los tejidos reproductivos humanos y de roedores. Los datos sobre animales han mostrado efectos en la fertilidad de ratones humanizados (ver Fertilidad y reproducción), no obstante se desconoce si existe un posible impacto en la fertilidad humana durante el periodo de exposición, según los datos disponibles.

Grupos o Situaciones Especiales

Grupos Especiales

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Lemtrada en pacientes pediátricos con EM de menos de 18 años de edad no ha sido establecida. No existe una recomendación de uso específica para alemtuzumab en niños de 0 a menos de 10 años para el tratamiento de la esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes de 55 años y más para determinar si responderán diferentemente a los pacientes de menor edad.

Deterioro Renal y Hepático

MB


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

43671



Lemtrada no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal o hepático.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis conjunto de estudios clínicos controlados, la población estuvo constituida por un total de 1.188 pacientes con EM remitante recurrente (EMRR) tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) con un resultado de 2.363 pacientes-años de seguimiento de seguridad y un seguimiento medio de 24 meses.

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

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

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados hasta 24 meses de pacientes con EMRR tratados con Lemtrada 12 mg/día en 5 días consecutivos al inicio del estudio y en 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio. Las reacciones adversas que se dieron en un $\geq 0,5\%$ de los pacientes se incluyen por grupo sistémico y según el término preferido del diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderada Legal
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

MB



Tabla 1: Reacciones adversas en el estudio 1, 2 y 3 observadas en el $\geq 0,5\%$ de los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Infecciones del tracto respiratorio inferior, herpes zóster, gastroenteritis, herpes oral, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído	Infección dental, herpes genital, onicomicosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia	Linfadenopatía	Púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia con disminución de hemoglobina, hematocrito disminuido
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas	
Trastornos endocrinos		Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo, bocio, anticuerpos antitiroideos positivos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Recaída de EM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor,	Alteración sensitiva, hiperestesia

13

CYNTHIA TESTOLIN
 Apoderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A

[Handwritten Signature]
 Farm. HELGA SERMUKSLIS
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A

4367



		disgeusia*	
Trastornos oculares		Visión borrosa	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardiacos		Taquicardia*, bradicardia, palpitaciones	
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, dolor orofaríngeo	Opresión en la garganta, hipo, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, disfagia
Trastornos hepatobiliares			Aspartato aminotransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria*, erupción*, prurito*	Erupción generalizada*, eritema, equimosis, alopecia, hiperhidrosis, acné	Ampollas, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia	
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea

MB

CYNTHIA TESTOLIN
 Abogado Legal
 Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.

4361



mama			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga*	Malestar torácico*, escalofríos*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de infusión	
Exploraciones complementarias			Disminución de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los términos marcados con un asterisco (*) en la Tabla 1 incluyen reacciones adversas notificadas como Reacciones Asociadas a la Infusión. Las RAP también incluyen fibrilación auricular y anafilaxia que ocurren por debajo del corte del 0,5% para los acontecimientos relacionados (ver Advertencias y precauciones).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados se consideraron positivos para anticuerpos de alemtuzumab mediante una prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA) y confirmados por un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se volvieron a evaluar para buscar evidencia de inhibición in vitro mediante un ensayo de citometría de flujo. Se tomaron muestras de suero a los pacientes de los ensayos clínicos controlados de EM 1, 3 y 12 meses después de cada curso de tratamiento para determinar si había anticuerpos anti-alemtuzumab. Aproximadamente el 85% de los pacientes que recibieron Lemtrada dieron positivo en las pruebas de anticuerpos anti-alemtuzumab durante el estudio y el 92% de estos pacientes dieron

MB

CYNTHIA TESTOLIN
 Apoderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.



positivo también en las pruebas de anticuerpos que inhiben la fijación de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-alemtuzumab lo hicieron a los 15 meses de la exposición inicial. No hay relación entre la presencia de anticuerpos anti-alemtuzumab o anticuerpos anti-alemtuzumab inhibidores y una reducción de la eficacia, un cambio en la farmacodinámica, o la aparición de reacciones adversas, incluyendo las reacciones asociadas a la infusión.

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

Información del uso de alemtuzumab antes de la autorización de comercialización de Lemtrada fuera de los estudios patrocinados por la compañía

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso post-aprobación de alemtuzumab para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B), así como para el tratamiento de otros desórdenes, generalmente a dosis más altas y más frecuentes (por ejemplo, 30 mg) que la recomendada en el tratamiento de EM (>12 mg/día). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fidedignamente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a alemtuzumab.

Enfermedad autoinmune

Los acontecimientos autoinmunes que se han notificado en pacientes tratados con alemtuzumab incluyeron neutropenia, anemia hemolítica (incluyendo un caso mortal), hemofilia adquirida, enfermedad anti-MBG y enfermedad tiroidea. Se han notificado fenómenos autoinmunes graves y, en ocasiones mortales, incluyendo anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías. Se ha notificado una prueba de Coombs positiva en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab. Se ha notificado un acontecimiento mortal de enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión en un paciente oncológico tratado con alemtuzumab.

Reacciones asociadas a la infusión

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMIJKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Se han observado RAP graves, y en ocasiones mortales, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca aguda y parada cardíaca en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab con dosis mayores y más frecuentes que las utilizadas para EM. También se ha notificado anafilaxia severa y otras reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema.

Infecciones e infestaciones

Se han notificado infecciones graves, y en ocasiones mortales, por virus, bacterias, protozoos y hongos, incluyendo las debidas a infecciones latentes o reactivadas, en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías con dosis mayores y más frecuentes que las utilizadas para EM. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con LLC-B con o sin tratamiento con alemtuzumab. La frecuencia de LMP en pacientes con LLC-B tratados con alemtuzumab no es mayor que la frecuencia habitual.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado reacciones de sangrado intenso en pacientes sin EM.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y fracción de eyección reducida en pacientes sin EM tratados con alemtuzumab para otras patologías y tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos.

Trastornos linfoproliferativos asociados a virus de Epstein-Barr

Se han observado trastornos linfoproliferativos asociados a virus de Epstein-Barr fuera de los estudios patrocinados por la compañía.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dos pacientes con EM recibieron accidentalmente hasta 60 mg de Lemtrada (a saber, la dosis total del curso inicial de tratamiento) en una infusión única y experimentaron serias reacciones (dolor de cabeza, erupción y ya sea hipotensión o taquicardia sinusal). Dosis de Lemtrada superiores a las probadas en estudios clínicos pueden aumentar la intensidad y/o duración de las reacciones adversas asociadas con la infusión o sus efectos inmunológicos.

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMIUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros toxicológicos: Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez (11) 4962-6666/2247 – Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (11) 4300-2115 – Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

Manejo Inicial Orientativo de la Sobredosificación: No hay antídoto conocido para la sobredosificación de alemtuzumab. El tratamiento consiste en la discontinuación del fármaco y terapia de soporte.

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

No ha habido reportes de abuso o dependencia de Lemtrada por pacientes.

EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de LEMTRADA se evaluaron en 3 ensayos clínicos comparativos directos, aleatorizados, ciegos para el evaluador, en pacientes con EMRR.

Para los estudios 1 y 2, el diseño/demografía y los resultados del estudio se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3 respectivamente.

Tabla 2: Diseño del estudio y datos iniciales para los estudios 1 y 2		
	Estudio 1	Estudio 2
Nombre del estudio	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Diseño del estudio		
Historial de la enfermedad	Pacientes con EM activa, definida como al menos 2 recaídas en los 2 años anteriores.	
Seguimiento	2 años	
Población del estudio	Pacientes no tratados previamente	Pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento anterior*

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSUS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



Datos iniciales		
Media de edad (años)	33	35
Duración media/mediana de la enfermedad	2/1,6 años	4,5/3,8 años
Duración media del tratamiento de EM anterior (≥ 1 fármaco utilizado)	Ninguno	36 meses
% que han recibido ≥ 2 tratamientos de EM anteriores	No procede.	28%
Valor medio de EDSS al inicio	2,0	2,7

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

13

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Tabla 3: Criterios clínicos y de RMN de los estudios 1 y 2				
	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Criterios clínicos	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Índice de recaídas ¹				
Índice anualizado de recaídas (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Cociente de tasas (95% CI) Reducción del riesgo	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Discapacidad ² (acumulación de discapacidad sostenida [SAD] ≥6 meses ¹) Pacientes con SAD de 6 meses (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 6,7)	12,7% (9,9, 1,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Cociente de riesgo (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,8) (p=0,0084)	
Pacientes sin recaídas en el Año 2 (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Cambio respecto al valor inicial en EDSS en el Año 2 Estimación (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Criterios de RMN (0-2 años)				
Cambio medio % en el volumen de la lesión RMN-T2	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



Pacientes con lesiones T2 nuevas o más grandes a lo largo del Año 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pacientes con lesiones realizadas con gadolinio a lo largo del Año 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pacientes con lesiones T1 hipointensas a lo largo del Año 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Cambio medio % en la fracción parenquimal del cerebro	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

- 1 Variables principales: ARR y SAD. Se declaraba que el estudio había tenido éxito si se cumplía al menos uno de las dos variables principales.
- 2 El tiempo transcurrido hasta el inicio del SAD (acumulación sostenida de la discapacidad) se definió como un incremento de, al menos, 1 punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) a partir de un valor inicial de EDSS \geq 1,0 (1,5 puntos de aumento para pacientes con valor inicial de EDSS de 0) que se mantuvo durante 6 meses.

MB

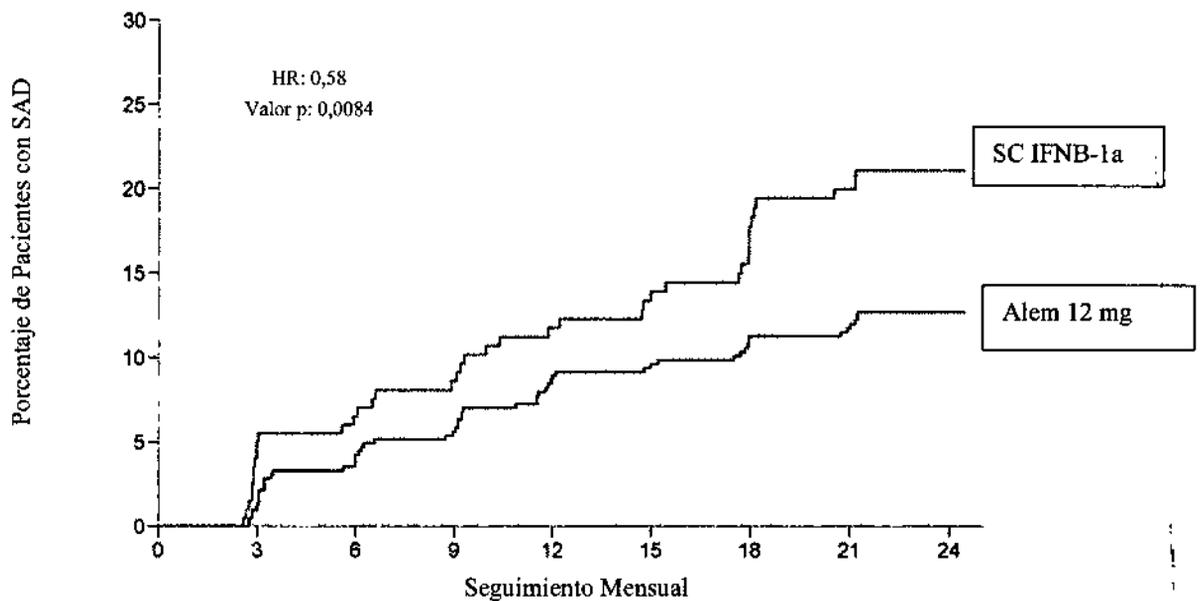
CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

4361



Figura 1: Tiempo a la Acumulación de Discapacidad Sostenida en el Estudio 1



Gravedad de la recaída

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

Los análisis complementarios del Estudio 2 (CAMMS32400507) mostraron que Lemtrada 12 mg/día produjo un número significativamente menor de pacientes tratados con Lemtrada que sufrieran recaídas graves (48% reducción, $p=0,01216$) y un número significativamente menor de recaídas que requirieran tratamiento con esteroides (56%

M2

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



reducción, $p < 0,0001$) u hospitalización (55 % reducción, $p = 0,0045$) en comparación con IFNB-1a.

Reducción mantenida de la discapacidad (RMD)

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

El Estudio 3 (fase 2 estudio CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 5 años. Los pacientes tenían una EDSS entre 0,3,0, al menos 2 episodios clínicos de EM en los 2 años anteriores y ≥ 1 lesión realizada con gadolinio al inicio del estudio. Los pacientes fueron tratados con Lemtrada 12 mg/día (N=108) o 24 mg/día (N=108) administrado una vez al día en 5 días en el Mes 0 y en 3 días en el Mes 12 o con IFNB-1a subcutáneo 44 μ g (N=107) administrado 3 veces a la semana durante 3 años. Cuarenta y seis pacientes recibieron un tercer curso planeado de tratamiento con Lemtrada 12 mg/día o 24/mg día en 3 días en el Mes 24.

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

A los 5 años, LEMTRADA 12 mg redujo el riesgo de SAD 69% (cociente de riesgo 0,31 [95% CI: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) y redujo el ARR un 66% (cociente de tasas 0,34 [95% CI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) en comparación con IFNB 1a subcutáneo.

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Aboogado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

FINC 3 4



En un seguimiento abierto de los ensayos clínicos con Lemtrada, algunos pacientes recibieron tratamiento adicional "según necesidades" con Lemtrada tras la evidencia documentada de una reanudación de la actividad de la EM. Los cursos adicionales de tratamiento con Lemtrada se administraron con 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) al menos 12 meses después del curso de tratamiento anterior. Los beneficios y riesgos de >2 cursos de tratamiento no se han establecido por completo, pero los resultados sugieren que el perfil de seguridad no parece cambiar con los cursos de tratamiento adicionales. Si van a administrarse fases de tratamiento adicionales, deberán administrarse al menos 12 meses después de la fase anterior.

PRESENTACIÓN

Concentraciones disponibles

Cada vial de 2 mL de Lemtrada está llenado para extraer 1,2 mL de una solución de 10 mg/mL (12 mg de alemtuzumab).

Naturaleza y Contenidos del Recipiente

Alemtuzumab es provisto como una solución concentrada para infusión, estéril, límpida, incolora a ligeramente amarilla, de pH 7,0-7,4, que no contiene preservativos antimicrobianos. Es llenado en un vial de vidrio incoloro de 2 mL, con tapón libre de látex.

CONDICIONES Y PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

Viales

Los viales de Alemtuzumab deben ser almacenados a 2° a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz.

Solución para Infusión

El producto diluido de alemtuzumab puede ser almacenado a temperatura ambiente (15° a 25°C) o en condiciones refrigeradas (2° a 8°C). El producto diluido de alemtuzumab debe ser preparado utilizando una técnica aséptica. El producto diluido de

MB

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S A

4361



alemtuzumab debe ser utilizado dentro de las 8 horas de la dilución. Proteger de la luz. Los viales parcialmente usados, no utilizados, o dañados deben ser desechados de acuerdo a las políticas institucionales.

Declaración de Esterilidad

Alemtuzumab es provisto como una solución concentrada, estéril, libre de conservantes, para infusión.

Otra Información Química o Física Importante

En ausencia de estudios de compatibilidad, el alemtuzumab no debe ser mezclado con otros productos medicinales. No agregar o infundir simultáneamente otros productos medicinales a través de la misma línea intravenosa.

Este producto medicinal no debe ser diluido con solventes diferentes de los mencionados en Dosificación y Método de Administración y Condiciones Especiales de Manipulación

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y bolsas de infusión de PVC, o conjuntos de administración de PVC o de líneas de polietileno-PVC o filtros de unión de bajas proteínas.

Vida Útil

Viales de Alemtuzumab: 3 años.

El producto diluido debe ser usado dentro de las 8 horas de la dilución.

Venta bajo Receta Archivada

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 57.468

MS


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

7361



Elaborado por:

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

Industria Alemana

Importado y Distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir.. Técnica: Liliana Otero, Farmacéutica.

Ref.: CCDS v11Dec 2013

LEMTRADA es una marca registrada de Genzyme Corporation.

CYNTHIA TESTOLIN
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A

MB

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.