

Lemtrada

Genzyme - A Sanofi Company
Solução injetável
10 mg/ml

LEMTRADA®

alentuzumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: LEMTRADA

Nome genérico: alentuzumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de 12 mg de alentuzumabe em frasco-ampola de 1,2 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

alentuzumabe 10 mg

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, cloreto de potássio, fosfato de potássio monobásico, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LEMTRADA é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EM) para diminuir ou reverter o acúmulo de incapacidade física e reduzir a frequência de exacerbações clínicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de LEMTRADA foram avaliadas em três estudos randomizados, avaliador-cego, com comparador ativo, em pacientes com EM.

Os Estudos 1 e 2 (CAMMS32400507 e CAMMS323) recrutaram pacientes com EM que haviam experimentado pelo menos dois episódios durante os dois anos anteriores. Exames neurológicos foram realizados a cada doze semanas e em tempos de suspeita de recidiva. Avaliações por ressonância magnética foram realizadas anualmente. Os pacientes foram acompanhados por dois anos. Em ambos estudos, os pacientes foram randomizados para receber LEMTRADA 12 mg/dia por infusão intravenosa (IV) administrada uma vez ao dia durante cinco dias no Mês 0 e por três dias no Mês 12 (grupo 12 mg) ou 44 mcg de IFNB-1a por injeção subcutânea (SC) administrada três vezes por semana. O estudo 1 também incluiu um braço de dose exploratória para LEMTRADA 24 mg/dia, administrada uma vez ao dia durante cinco dias no Mês 0 e por três dias no Mês 12 (grupo 24 mg/dia). As medidas do desfecho primário para os Estudos 1 e 2 eram a taxa de recidiva anualizada (TRA) durante dois anos e o tempo para o início do “acúmulo sustentado de incapacidade” (ASI), definido como um aumento de pelo menos um ponto na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), a partir de uma pontuação de base $\geq 1,0$ (aumento de 1,5 pontos para pacientes com a pontuação basal de EDSS igual a 0) que foi mantido por seis meses.

O Estudo 1 (CAMMS32400507) incluiu pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR) com EDSS de 0-5, com $n = 426$ no grupo LEMTRADA 12 mg e $n = 202$ no grupo IFNB-1a. A média de idade era 35 anos, a duração média da doença era de 4,5 anos e a pontuação média da EDSS era 2,7 no momento basal. Antes do recrutamento, os pacientes experimentaram pelo menos uma recidiva durante o tratamento com betainterferona ou acetato de glatirâmer, depois de terem sido tratados com estas drogas por pelo menos seis meses. No momento basal, a duração média de exposição às terapias anteriores para EM (≥ 1 droga usada) era de 35 meses no grupo LEMTRADA 12 mg; 29% haviam recebido ≥ 2 terapias anteriores para EM.

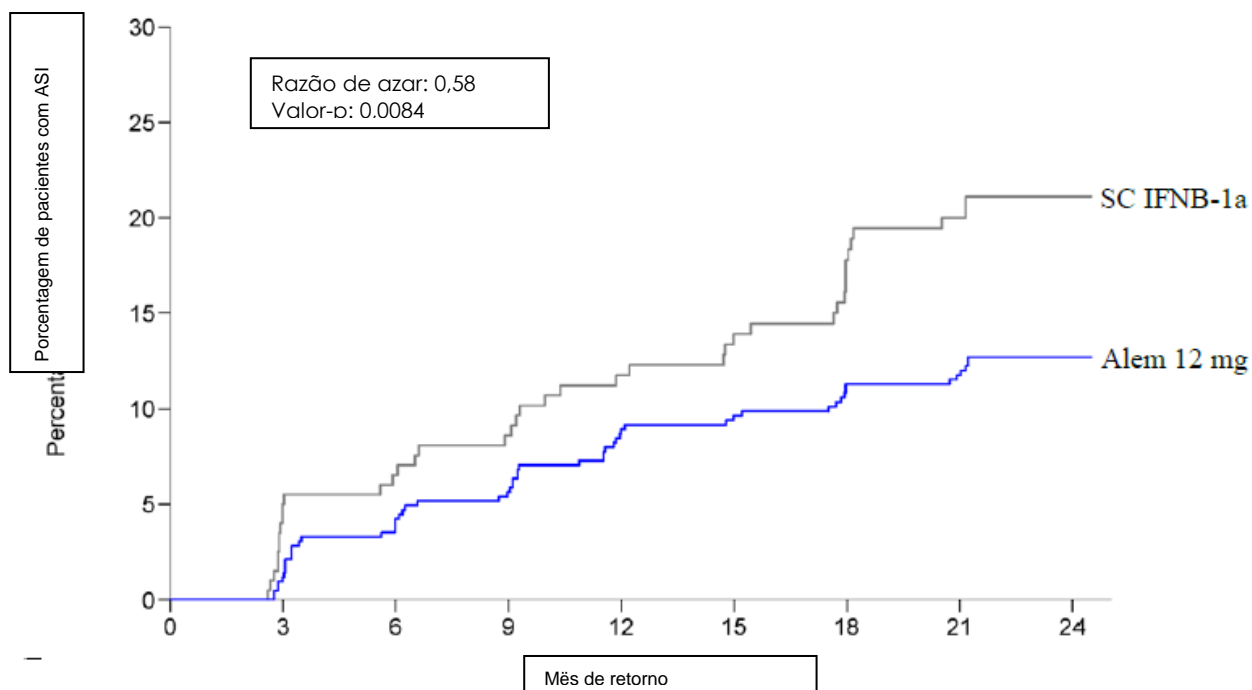
A TRA foi reduzida significativamente em 49% nos pacientes no grupo LEMTRADA 12 mg em comparação com o IFNB-1a SC durante dois anos. Além disso, o tratamento com LEMTRADA reduziu significativamente em 42% o risco de ASI em seis meses *versus* IFNB-1a SC durante dois anos. Os desfechos secundários principais incluíram a variação no escore de base da EDSS e dos parâmetros da ressonância magnética. A pontuação média da EDSS foi significativamente reduzida em dois anos em pacientes tratados com LEMTRADA, indicando uma melhora na pontuação da incapacidade, enquanto que a pontuação média da EDSS para os pacientes tratados com IFNB-1a aumentou significativamente em relação ao basal. Comparado com os pacientes tratados com IFNB-1a, os pacientes tratados com LEMTRADA tinham 2,6 vezes mais probabilidade de atingir uma redução sustentada na incapacidade. Os efeitos do tratamento nos resultados clínicos foram sustentados por efeitos significantes nas medidas da inflamação e progressão da doença por ressonância magnética, incluindo o volume do cérebro. Os resultados são mostrados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Principais Resultados Clínicos e da Ressonância Magnética do Estudo 1

Resultado	LEMTRADA (N=426)	IFNB-1a SC (N=202)
Resultados clínicos		
Taxa de recidiva (desfecho co-primário)		
TRA (95% IC)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Razão de taxas (95% IC)	0,51 (0,39; 0,65)	
valor-p	<0,0001	
Incapacidade (ASI ≥6 meses; desfecho co-primário)		
Estimativa de pacientes com ASI em 6 meses (95% IC)	12,71 (9,89; 16,27)	21,13 (15,95; 27,68)
Razão de risco (95% IC)	0,58 (0,38; 0,87)	
valor-p	0,0084	
Proporção de pacientes sem recidiva no Ano 2 (%)		
Estimativa (95% IC)	65,38 (60,65; 69,70)	46,70 (39,53; 53,54)
Valor-p	<0,0001	
Varição na EDSS de base no Ano 2		
Estimativa (95% IC)	-0,17 (-0,29; -0,05)	0,24 (0,07; 0,41)
valor-p	<0,0001	
Redução sustentada na incapacidade (RSI)		
Estimativa de pacientes com RSI aos 6 meses (95% IC)	28,82 (24,18; 34,13)	12,93 (8,34; 19,77)
Razão de risco (95% IC)	2,57 (1,57; 4,20)	
valor-p	0,0002	
Resultados da Ressonância Magnética		
Varição no volume da lesão em T2-RM do basal para o Ano 2 (%)		
valor-p	-1,27 0,1371	-1,23
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 durante o Ano 2 (%)		
valor-p	46,2 <0,0001	67,9
Pacientes com lesões contrastadas com gadolinio durante o Ano 2 (%)		
valor-p	18,5 <0,0001	34,2
Pacientes com lesões novas pouco intensas em T1 durante o Ano 2 (%)		
valor-p	19,9 <0,0001	38,0
Alteração na Fração Parenquimatosa Cerebral basal para o Ano 2 (%)		
valor-p	-0,615 0,0121	-0,810

Varição média é apresentada para a EDSS. Varição mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral.

Figura 1: Tempo para o Acúmulo Sustentado de Incapacidade aos 6 Meses no Estudo 1



O Estudo 2 (CAMMS323) incluiu pacientes com EMRR, EDSS de 0-3,0, com n=376 no grupo LEMTRADA 12 mg e n=187 no grupo IFNB-1a. A média de idade era de 33 anos, a duração média da doença era de dois anos e a pontuação média da EDSS era de 2,0 no basal. Os pacientes não haviam recebido terapia anterior para EM na entrada do estudo.

A TRA foi significativamente reduzida em 55% nos pacientes tratados com LEMTRADA comparado com o IFNB-1a SC, em dois anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento no “acúmulo sustentado de incapacidade” em 6 meses; 8% dos pacientes tratados com LEMTRADA tinham aumento sustentado na pontuação da EDSS comparados com 11% dos pacientes com IFNB-1a. Os efeitos do tratamento nos resultados clínicos foram suportados por efeitos significantes nas medidas da inflamação e progressão da doença por ressonância magnética, incluindo volume do cérebro. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Principais Resultados Clínicos e da Ressonância Magnética do Estudo 2

Resultados	LEMTRADA (N=376)	IFNB-1a SC (N=187)
Resultados clínicos		
Taxa de recidiva (desfecho co-primário) TRA (95% CI) Razão de taxas (95% IC) valor- p	0,18 (0,13; 0,23) 0,45 (0,32; 0,63) <0,0001	0,39 (0,29; 0,53)
Incapacidade (ASI ≥6 meses; desfecho co-primário) Estimativa de pacientes com ASI em 6 meses (95% IC) Razão de risco (95% IC) valor-p	8,00 (5,66; 11,24) 0,70 (0,40; 1,23) 0,2173	11,12 (7,32; 16,71)
Proporção de pacientes sem recidiva no Ano 2 (%) Estimativa (95% IC) valor-p	77,59 (72,87; 81,60) <0,0001	58,69 (51,12; 65,50)
Varição na EDSS do basal para o Ano 2 Estimativa (95% IC) valor-p	-0,14 (-0,25; -0,02) 0,4188	-0,14 (-0,29; 0,01)
Resultados da Ressonância Magnética		
Varição no volume da lesão em T2-RM do basal para o Ano 2 (%) valor-p	-9,3 (-19,6; -0,2) 0,3080	-6,5 (-20,7; 2,5)
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 durante o Ano 2 (%) valor-p	48,5 0,0352	57,6
Pacientes com lesões contrastadas com gadolínio durante o Ano 2 (%) valor-p	15,4 0,0008	27,0
Pacientes com lesões novas pouco intensas em T1 durante o Ano 2 (%) valor-p	24,0 0,0545	31,4
Varição na Fração Parenquimatosa Cerebral do basal para o Ano 2 (%) valor-p	-0,867 <0,0001	-1,488

Varição média é apresentada para a EDSS. Varição mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral.

O Estudo 3 (CAMMS223) avaliou a segurança e a eficácia de LEMTRADA em pacientes com EMRR durante o curso de cinco anos. Os pacientes tinham um EDSS de 0-3,0, pelo menos dois episódios clínicos de EM nos dois anos anteriores e ≥1 lesão contrastada por gadolínio na entrada no estudo. Os pacientes foram tratados com LEMTRADA 12 mg/dia (n=108) ou 24 mg/dia (n=108), administrado uma vez por dia durante cinco dias no Mês 0 e durante três dias no Mês 12 ou 44 mcg de IFNB-1a SC, administrado três vezes por semana durante três anos. Quarenta e seis pacientes receberam um terceiro ciclo planejado de tratamento com 12 mg/dia ou 24 mg/dia de LEMTRADA durante três dias no Mês 24.

Em três anos, LEMTRADA 12 mg reduziu o risco de ASI em seis meses em 76% (razão de risco 0,24 [95% IC: 0,110; 0,545], $p > 0,0006$) e reduziu a TRA em 67% (razão de risco 0,33 [95% IC: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) comparado com o IFNB-1a SC. Em cinco anos, LEMTRADA 12mg reduziu o risco de ASI em 69% (razão de risco 0,31 [95% IC: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) e reduziu a TRA em 66% (razão de taxas 0,34 [95% IC: 0,202; 0,569], $p < 0,0001$) comparado com o IFNB-1a SC.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

LEMTRADA liga-se ao CD52, um antígeno da superfície celular presente em níveis altos em linfócitos T e B e em níveis menores em “células matadoras” (*killer cells*) naturais, monócitos e macrófagos. Há pouco ou nenhum CD52 detectado em neutrófilos, células plasmáticas ou células-tronco da medula óssea. LEMTRADA atua através da citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento, depois da ligação à superfície celular de linfócitos T e B.

O mecanismo pelo qual LEMTRADA exerce seu efeito terapêutico na esclerose múltipla é desconhecido, mas pode envolver a imunomodulação através da depleção e repopulação de linfócitos. As pesquisas sugerem que os efeitos imunomoduladores potenciais na EM podem incluir alterações no número, proporções e propriedades de alguns subgrupos de linfócitos pós-tratamento.

Farmacodinâmica

LEMTRADA causa depleção de linfócitos T e B circulantes depois de cada ciclo de tratamento, com os menores níveis observados um mês após um ciclo de tratamento. A repopulação de linfócitos ocorre com o tempo, com recuperação completa das células B, geralmente dentro de seis meses. As contagens de linfócitos T aumentam mais lentamente em direção ao normal, mas geralmente não retornam ao valor de base, até doze meses pós-tratamento. Aproximadamente 40% dos pacientes tinham contagens totais de linfócitos atingindo o limite inferior da normalidade em seis meses depois de cada ciclo de tratamento, e aproximadamente 80% dos pacientes apresentavam contagem total de linfócitos atingindo o limite inferior da normalidade até doze meses depois de cada ciclo de tratamento. Neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e células matadoras naturais são afetados apenas transitariamente por LEMTRADA.

Farmacocinética

A farmacocinética de LEMTRADA foi avaliada em um total de duzentos e dezesseis pacientes com EMRR, que receberam infusões IV de 12 mg/dia ou 24 mg/dia por cinco dias consecutivos, seguido por três dias consecutivos, doze meses após o ciclo inicial de tratamento. As concentrações séricas aumentaram com cada dose consecutiva dentro de um ciclo de tratamento, com as maiores concentrações ocorrendo depois da última infusão do ciclo. A administração de 12 mg/dia resultou em uma C_{max} de 3014 ng/mL no Dia 5 do ciclo inicial de tratamento e 2276 ng/mL no Dia 3 do segundo ciclo de tratamento. A meia-vida alfa foi próxima de dois dias e comparável entre os ciclos, levando a concentrações séricas baixas ou não detectáveis dentro de aproximadamente trinta dias depois de cada ciclo de tratamento.

A farmacocinética da população de LEMTRADA foi melhor descrita por um modelo linear de dois compartimentos. A depuração sistêmica diminuiu com a contagem de linfócitos devido à perda do antígeno CD52 na periferia; entretanto, a diminuição do Ciclo 1 para o Ciclo 2 foi menos de 20%. O volume de distribuição central foi proporcional ao peso corporal e estava próximo do volume do líquido extracelular (14,1 L), sugerindo que LEMTRADA está amplamente confinado ao sangue e ao espaço intersticial. Não foi observado efeito da idade, raça ou gênero na farmacocinética de LEMTRADA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LEMTRADA é contraindicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade tipo 1 conhecida ou reações anafiláticas à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes,
- Pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do tratamento, pacientes devem receber informações educacionais e serem informados sobre os riscos e os benefícios, bem como a necessidade de se comprometer com 48 meses de acompanhamento

depois da última infusão de Lemtrada. Lembrar o paciente para permanecer vigilante com os sintomas que podem ocorrer e procurar ajuda médica imediatamente se tiver qualquer preocupação.

Autoimunidade

O tratamento com LEMTRADA pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), distúrbios da tireóide ou, raramente, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular).

- Púrpura Trombocitopênica Idiopática

Eventos adversos graves de PTI foram observados em aproximadamente 1% dos pacientes tratados com LEMTRADA em estudos clínicos controlados em EM. Em um estudo clínico controlado em pacientes com EM, um paciente desenvolveu PTI que permaneceu não reconhecida antes da implementação dos requisitos de monitoramento mensal do sangue e morreu de hemorragia intracerebral. O início da PTI ocorreu, em geral, entre catorze e trinta e seis meses depois da primeira exposição ao LEMTRADA.

Hemograma completo com contagem diferencial deve ser realizado antes do início do tratamento e em intervalos mensais depois disso, até quarenta e oito meses após a última infusão. Se houver suspeita de PTI, um hemograma completo deve ser obtido imediatamente. Se o início da PTI for confirmado, intervenção médica apropriada deve ser iniciada prontamente, incluindo encaminhamento para um especialista. Os dados de estudos clínicos em EM mostraram que a adesão aos requisitos de monitoramento do sangue e a educação em relação aos sinais e sintomas de PTI levou à identificação precoce e ao tratamento da PTI, com a maioria dos casos respondendo à terapia médica de primeira linha.

O risco potencial associado com o retratamento com LEMTRADA depois da ocorrência de PTI é desconhecido.

- Nefropatias

Nefropatias, incluindo doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM) foi observada em 0,3% dos pacientes em estudos clínicos em EM e ocorreu, em geral, dentro de trinta e nove meses depois da última administração de LEMTRADA. Em estudos clínicos, houve dois casos de doença anti-GBM. Ambos os casos foram graves, identificados no início através do monitoramento clínico e laboratorial e tiveram desfecho positivo depois do tratamento.

As manifestações clínicas da nefropatia podem incluir elevação da creatinina sérica, hematúria e/ou proteinúria. Embora não observada em estudos clínicos, hemorragia alveolar manifestada como hemoptise pode ocorrer como um componente da doença anti-GBM.

Os níveis de creatinina sérica e exame de urina com contagem de células devem ser determinados antes do início do tratamento e em intervalos mensais depois disso, até quarenta e oito meses depois da última infusão. A observação de variações clinicamente significantes na creatinina sérica basal, hematúria inexplicada e/ou proteinúria requerem avaliação mais aprofundada para nefropatias, incluindo encaminhamento para um especialista. A detecção precoce e o tratamento das nefropatias podem diminuir o risco de desfechos ruins.

O risco potencial associado ao retratamento com LEMTRADA, após a ocorrência de nefropatias, é desconhecido.

- Distúrbios da tireóide

Distúrbios autoimunes da tireóide foram observados com ocorrência estimada em 36% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg, em estudos clínicos em EM durante quatro anos depois da primeira exposição ao LEMTRADA.

Os distúrbios autoimunes da tireóide observados incluíram hipertireoidismo ou hipotireoidismo. A maioria dos eventos foi de gravidade leve à moderada. Eventos graves ocorreram em <1% dos pacientes apenas com a doença de Graves (também conhecida como doença de Basedow), hipertireoidismo e hipotireoidismo ocorrendo em mais de um paciente. A maioria dos eventos da tireóide foi controlada com terapia médica convencional. No entanto, alguns pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica. Em estudos clínicos, pacientes que

desenvolveram eventos adversos da tireoide foram autorizados a receber novamente tratamento com Lemtrada. Aproximadamente, 6% dos pacientes do total da população estudada desenvolveram evento adverso da tireoide durante o ano seguinte do ciclo tratamento inicial de alentuzumabe e foram tratados novamente. As maiores dessas pacientes não experimentaram piora na gravidade dos distúrbios da tireoide.

Testes de função da tireoide, tais como, níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH), devem ser realizados antes do início do tratamento e a cada três meses depois disso, até quarenta e oito meses após a última infusão.

As doenças da tireoide representam riscos especiais em gestantes.

- Citopenias

Suspeita de citopenias autoimunes, tais como neutropenia, anemia hemolítica e pancitopenia foram relatadas raramente em estudos clínicos em EM. Os resultados do hemograma completo devem ser usados para monitorar as citopenias. Se a citopenia for confirmada, intervenção médica apropriada deve ser prontamente iniciada, incluindo encaminhamento para um especialista.

Reações associadas à infusão

Em estudos clínicos, as reações associadas à infusão foram definidas como qualquer evento adverso ocorrendo durante ou dentro de vinte e quatro horas da infusão de LEMTRADA. A maioria dos pacientes tratados com LEMTRADA, em estudos clínicos controlados em EM, experimentou reações associadas à infusão leves à moderadas durante a administração de LEMTRADA 12 mg ou até vinte e quatro horas após a mesma, as quais frequentemente incluíram, cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náusea, urticária, prurido, insônia, calafrios, ruborização, fadiga, dispnéia, disgeusia, desconforto no peito, erupção cutânea generalizada, taquicardia, dispepsia, vertigem e dor. Reações graves ocorreram em 3% dos pacientes, incluindo casos de pirexia, urticária, fibrilação atrial, náusea, desconforto no peito e hipotensão. Além disso, anafilaxia foi relatada raramente.

É recomendável que os pacientes sejam pré-medicados com corticosteroides imediatamente antes do início da infusão de

LEMTRADA, durante os três primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento para melhorar os efeitos das reações da infusão. Em estudos clínicos, os pacientes foram pré-tratados com 1.000 mg de metilprednisolona durante os três primeiros dias de cada ciclo de tratamento com LEMTRADA. O pré-tratamento com antihistamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA, também pode ser considerado. A maioria dos pacientes em estudos clínicos controlados recebeu antihistamínicos e/ou antipiréticos antes de pelo menos uma infusão de LEMTRADA. As reações associadas à infusão podem ocorrer em pacientes, apesar do pré-tratamento. A observação para reações de infusão é recomendada durante e por duas horas depois de cada infusão de LEMTRADA. Os médicos devem estar cientes da história cardíaca do paciente como reações associadas à infusão, que podem incluir sintomas cardíacos, como taquicardia. Se ocorrer uma reação associada à infusão, fornecer tratamento sintomático apropriado, conforme necessário. Se a infusão não for bem tolerada, a sua duração pode ser estendida. Se ocorrerem reações graves à infusão, descontinuação imediata da infusão IV deve ser considerada. Recursos para gerenciar a anafilaxia ou reações graves devem estar disponíveis.

Infecções

Infecções ocorreram em 71% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg comparado com 53% dos pacientes tratados com betainterferona 1a (IFNB-1a) em estudos clínicos controlados em EM de até dois anos de duração e foram de gravidade predominantemente leve à moderada. As infecções que ocorreram mais frequentemente nos pacientes tratados com LEMTRADA do que nos pacientes tratados com IFNB-1a incluíram nasofaringite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, sinusite, herpes oral, influenza e bronquite. Infecções graves ocorreram em 2,7% dos pacientes tratados com LEMTRADA, em comparação com 1,0% dos pacientes tratados com IFNB-1a em estudos clínicos controlados em EM. No grupo que utilizou LEMTRADA, as infecções graves incluíram: apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes zoster e infecção dentária. As infecções foram, em geral, de duração típica e se resolveram depois de tratamento médico convencional.

Em estudos clínicos ocorreram infecções graves pelo vírus da varicela zoster, incluindo varicela primária e reativação de *varicela zoster*, mais frequentemente em pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg (0,4%) comparado com o IFNB-1a (0%). Infecção pelo vírus do papiloma cervical humano (HPV), incluindo displasia

cervical, também foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg (2%). É recomendável realizar a triagem para HPV anualmente em pacientes do sexo feminino.

Tuberculose foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA e IFNB-1a em estudos clínicos controlados. Tuberculose latente e ativa foi relatada em 0,3% dos pacientes tratados com LEMTRADA, mais frequentemente em regiões endêmicas. A triagem para tuberculose deve ser realizada antes do início de LEMTRADA, de acordo com as diretrizes locais.

Em estudos clínicos controlados em EM, infecções fúngicas superficiais, especialmente candidíase oral e vaginal, ocorreram mais comumente em pacientes tratados com LEMTRADA (12%) do que em pacientes tratados com IFNB-1a (3%).

A meningite listérica foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA. A duração do aumento do risco para meningite listérica não está clara, apesar de casos de meningite listérica ocorrerem geralmente com 1 mês de administração de alemtuzumabe. Pacientes devem evitar ou aquecer alimentos que são potenciais fontes de *Listeria monocytogenes* adequadamente.

Os médicos devem considerar retardar o início da administração de LEMTRADA em pacientes com infecção ativa, até a infecção estar totalmente controlada.

A profilaxia com agente oral antiherpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com LEMTRADA e mantida por, no mínimo, um mês depois de cada ciclo de tratamento.

LEMTRADA não foi administrado para o tratamento de EM concomitantemente com terapia antineoplásica ou imunossupressora. O uso concomitante de LEMTRADA com qualquer uma destas terapias pode aumentar o risco de imunossupressão.

Não há dados disponíveis sobre a associação de LEMTRADA com a reativação do vírus da hepatite B (HBV) ou da hepatite C (HCV), pois pacientes com evidência de infecções ativas ou crônicas foram excluídos dos estudos clínicos. A triagem dos pacientes de alto risco para infecção por HBV e/ou HCV deve ser considerada antes do início de LEMTRADA e cautela deve ser exercida ao prescrever LEMTRADA para pacientes identificados como portadores de HBV e/ou HCV. Isto porque estes pacientes podem estar sob risco de dano hepático irreversível relacionado com potencial reativação do vírus, como consequência de seu estado pré-existente.

Contraceção

Transferência placentária e atividade farmacológica potencial de LEMTRADA foram observadas em camundongos durante a gestação e depois do parto. As pacientes em idade reprodutiva devem usar contraceção adequada durante o tratamento e por quatro meses depois de um ciclo de tratamento com LEMTRADA

Vacinas

É recomendável que os pacientes tenham completado os requisitos locais de imunização pelo menos seis semanas antes do tratamento com LEMTRADA. A capacidade de gerar uma resposta imunológica a qualquer vacina depois do tratamento com LEMTRADA, não foi estudada.

A segurança da imunização com vacinas de vírus vivo, depois de um ciclo de tratamento com LEMTRADA, não foi formalmente estudada em estudos clínicos controlados em EM. Vacinas de vírus vivo não devem ser administradas em pacientes com EM, que receberam recentemente um ciclo de LEMTRADA.

- Teste para anticorpo contra o vírus da *varicela zoster* /vacinação

Como para muitas drogas imunomoduladoras, antes de iniciar um ciclo de tratamento com LEMTRADA, os pacientes sem histórico de catapora ou sem vacinação contra o vírus da varicela zoster (VVZ) devem ser testados para anticorpos para VVZ. A vacinação contra VVZ de pacientes com anticorpo negativo deve ser considerada antes do início do tratamento com LEMTRADA. Para permitir o efeito completo da vacinação contra VVZ, o tratamento com LEMTRADA deve ser adiado por seis semanas depois da vacinação.

Exames de laboratório úteis para monitorar os pacientes

Os exames de laboratório devem ser conduzidos em intervalos periódicos por quarenta e oito meses depois do último ciclo de tratamento de LEMTRADA, a fim de monitorar os sinais iniciais de doença autoimune:

- Hemograma completo com diferencial (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes)
- Níveis de creatinina sérica (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes)
- Exame de urina com contagem de células (antes do início do tratamento e depois em intervalos mensais)
- Teste de função da tireoide, tal como nível de TSH (antes do início do tratamento e a cada três meses subsequentemente)

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre o efeito do alentuzumabe na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e Lactação

Categoria de Risco na Gravidez: C. ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Não há estudos adequados e bem controlados de LEMTRADA em mulheres grávidas. LEMTRADA só deve ser administrado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

A IgG humana é conhecida por cruzar a barreira placentária; o alentuzumabe também pode cruzar a barreira placentária e, portanto, representa um risco potencial para o feto. Não se sabe se o alentuzumabe pode causar dano fetal, quando administrado em gestantes ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

Mulheres em idade reprodutiva devem usar medidas contraceptivas efetivas quando estiverem recebendo um ciclo de tratamento com LEMTRADA e por quatro meses depois desse ciclo de tratamento.

As doenças da tireoide (ver Distúrbios da tireoide) representam especial risco em gestantes. Sem tratamento do hipotireoidismo durante a gestação, há um risco aumentado para aborto e efeitos no feto, tais como retardamento mental e nanismo. Em mães com doença de Graves, os anticorpos antirreceptor de hormônio estimulante da tireoide materna podem ser transferidos para um feto em desenvolvimento e podem causar doença de Graves neonatal transitória.

Lactação

LEMTRADA foi detectado no leite e na prole de fêmeas de camundongo em lactação, tratadas com 10 mg/kg de LEMTRADA por cinco dias consecutivos após o parto.

Não se sabe se LEMTRADA é excretado no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, recomenda-se cautela quando LEMTRADA é administrado em lactante. O aleitamento deve ser descontinuado durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e por quatro meses depois da última infusão de cada ciclo de tratamento.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de LEMTRADA em pacientes pediátricos com EM e menores de 18 anos de idade, não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Os estudos clínicos de LEMTRADA não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou acima disso, para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Comprometimento renal e hepático

LEMTRADA não foi estudado em pacientes com comprometimento renal ou hepático.

Abuso ou dependência da droga

Não há relatos de abuso ou dependência de LEMTRADA pelos pacientes.

Até o momento, não há informações de que LEMTRADA (alentuzumabe) possa causar doping.

Dados Não Clínicos de Segurança

- Carcinogênese e mutagênese

Não há estudos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do alentuzumabe.

Fertilidade e Reprodução

O tratamento com LEMTRADA IV em dose de até 10 mg/kg/dia, administradas durante cinco dias consecutivos (ASC de 11,8 vezes a exposição humana na dose diária recomendada), não teve efeito sobre a fertilidade e o desempenho reprodutivo em camundongos machos.

Em fêmeas de camundongo tratadas com LEMTRADA até 10 mg/kg/dia IV (ASC de 7,9 vezes a exposição humana na dose diária recomendada) durante cinco dias consecutivos antes da coabitação com camundongos machos do tipo selvagem, o número médio de corpos lúteos e de sítios de implantação por camundongo foi reduzido significativamente em comparação com os animais tratados com o veículo. Ganho de peso gestacional reduzido em relação aos controles que receberam o veículo foi observado em fêmeas grávidas de camundongo tratadas com 10 mg/kg/dia. Nenhum outro parâmetro do acasalamento e da fertilidade foi afetado por doses de LEMTRADA tão altas quanto 10 mg/kg/dia.

Um estudo de toxicidade reprodutiva em fêmeas grávidas de camundongo expostas às doses IV de LEMTRADA de até 10 mg/kg/dia (ASC de 4,1 vezes a exposição humana na dose recomendada de 12 mg/dia), durante cinco dias consecutivos durante a gestação, resultou em aumento significativo no número de fêmeas com todos os conceitos mortos ou reabsorvidos, junto com uma redução concomitante no número de fêmeas com fetos viáveis. Não houve malformações externas, de tecido mole ou do esqueleto ou variações observadas em doses de até 10 mg/kg/dia.

Transferência placentária e atividade farmacológica potencial de LEMTRADA foram observadas em camundongos durante a gestação e depois do parto. Em estudos em camundongos foram observadas alterações nas contagem de linfócitos em filhotes expostos ao LEMTRADA durante a gestação, em doses de 3 mg/kg/dia durante cinco dias consecutivos (ASC de 1,0 vezes a exposição humana na dose recomendada de 12 mg/dia). O desenvolvimento cognitivo, físico e sexual dos filhotes expostos ao LEMTRADA durante a lactação, não foi afetado em doses de até 10 mg/kg/dia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medimento

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com LEMTRADA usando a dose recomendada em pacientes com EM. Em um estudo clínico controlado em EM, foi solicitado que os pacientes tratados recentemente com betainterferona e acetato de glatirâmer descontinuassem o tratamento 28 dias antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA.

Interação medicamento-alimento

LEMTRADA é administrado por via parenteral. Portanto, interações com alimentos e bebidas são improváveis.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, o alentuzumabe não deve ser misturado com outros medicamentos. Não adicionar ou administrar simultaneamente outros medicamentos por infusão, através da mesma via intravenosa.

Este medicamento não deve ser diluído com outros solventes além daqueles mencionados na seção “8. Posologia e Modo de Usar”.

Não há incompatibilidades conhecidas entre o alentuzumabe e bolsas de infusão de PVC (cloreto de polivinil), equips de PVC ou de PVC revestidos com polietileno ou filtros de baixa afinidade por proteína.

Interação com exames de laboratório

Não se sabe se o alentuzumabe interfere em algum exame de laboratório clínico de rotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

LEMTRADA deve ser conservado sob refrigeração (temperatura de 2°C a 8°C). Não congelar ou agitar. Proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a diluição, produto diluído pode ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 25°C) ou sob refrigeração (2°C a 8°C). O produto diluído deve ser usado dentro de oito horas depois da diluição. Proteger da luz. Os frascos parcialmente usados, não usados ou danificados devem ser descartados de acordo com as políticas institucionais.

LEMTRADA é uma solução estéril concentrada (pH 7,0-7,4) para infusão, límpida, incolor a levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de LEMTRADA é 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa por dois ciclos de tratamento.

- Ciclo inicial de tratamento: 12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos (dose total de 60 mg).
- Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados doze meses depois do ciclo inicial de tratamento.

LEMTRADA deve ser administrado por infusão IV durante um período de aproximadamente quatro horas. Retirar 1,2 mL de LEMTRADA do frasco-ampola, utilizando técnica asséptica e injetar em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose/glicose 5% em água. Inverter gentilmente a bolsa, para misturar a solução. LEMTRADA não contém conservantes antimicrobianos e, portanto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. Cada frasco-ampola é para uso único. O produto diluído deve ser usado dentro de oito horas após a diluição. A preparação deve ser feita utilizando técnica asséptica.

Medicações concomitantes recomendadas

Os pacientes devem ser pré-medicados com corticosteroides imediatamente antes da administração de LEMTRADA durante os três primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Nos estudos clínicos, os pacientes foram pré-tratados com 1.000 mg de metilprednisolona durante os primeiros três dias de cada ciclo de tratamento com LEMTRADA. O pré-tratamento com antihistamínicos e/ou antipiréticos também pode ser considerado antes da administração de LEMTRADA.

Tratamento profilático por via oral para infecção por herpes deve ser administrado em todos os pacientes, iniciando no primeiro dia de cada ciclo de tratamento e continuando por, no mínimo, um mês depois do tratamento com LEMTRADA. Nos estudos clínicos, os pacientes receberam 200 mg de aciclovir duas vezes ao dia ou equivalente.

Cuidados especiais de manuseio

Os frascos de alentuzumabe devem ser inspecionados para a presença de material particulado e alteração da cor antes da administração. Não usar a solução caso haja material particulado ou alteração de cor. Não congelar ou agitar os frascos antes de usar. Proteger da luz.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um total de 972 pacientes com EM recorrente remitente (EMRR) tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituiu a população de segurança, em uma análise agrupada dos estudos clínicos controlados, resultando em 1943 pacientes-anos de seguimento de segurança e uma mediana de seguimento de 24 meses. Os Estudos 1 e 2 eram estudos ativo-controlados, de dois anos de duração, em pacientes com EMRR tratados com 12 mg/dia de LEMTRADA por cinco dias consecutivos na entrada do estudo, e por três dias consecutivos no Mês 12 do estudo, ou 44 mcg de IFN β -1a por via subcutânea, três vezes por semana. As reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com LEMTRADA (12 mg/dia), em uma análise de dois anos por Classe de Sistema Orgânico (SOC) e Termo Preferido (TP) do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), estão descritas a seguir.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): náusea, diarreia, vômito; pirexia, fadiga; nasofaringite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, sinusite; contusão; dor nas costas, dor nas extremidades, artralgia; cefaleia, recidiva da EM, parestesia, vertigem; insônia; dor na orofaringe; erupção cutânea, urticária e prurido.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): linfopenia; taquicardia; dispepsia, dor abdominal; calafrios, desconforto no peito, dor, sintomas semelhantes aos da gripe, edema periférico; herpes oral, influenza, bronquite; linfócitos CD4 e CD8 diminuídos; fraqueza muscular, mialgia, espasmos musculares; disgeusia, hipoestesia; depressão, ansiedade; tosse, dispnéia; erupção cutânea generalizada, eritema; e ruborização.

Imunogenicidade

Como para todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Os dados refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados do teste foram considerados positivos para anticorpos antialentuzumabe usando um ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA) e confirmado por um ensaio de ligação competitiva. As amostras positivas foram mais avaliadas para evidência de inibição *in vitro*, usando um ensaio de citometria de fluxo. Em estudos clínicos controlados em EM, os pacientes tinham amostras do soro coletadas em um, três e doze meses depois de cada ciclo de tratamento para determinação dos anticorpos antialentuzumabe. Aproximadamente 85% dos pacientes recebendo LEMTRADA apresentaram resultado

positivo para anticorpos antialentuzumabe durante o estudo, com 92% destes pacientes com resultados positivos também para anticorpos que inibiram a ligação de LEMTRADA *in vitro*. Os pacientes que desenvolveram anticorpos antialentuzumabe, o fizeram em até 15 meses após a exposição inicial. Não houve associação aparente da presença de anticorpos antialentuzumabe ou anticorpos inibitórios antialentuzumabe com redução da eficácia, variação na farmacodinâmica ou ocorrência de reações adversas, incluído reações associadas à infusão.

A incidência de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência de positividade para o anticorpo (incluindo o anticorpo inibitório) observada em um ensaio, pode ser influenciada positivamente por diversos fatores incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio da amostra, o tempo de coleta da amostra, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra LEMTRADA, com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

As apresentações de alentuzumabe que foram previamente comercializadas e que atualmente não estão mais comercialmente disponíveis para uso em B-CLL, tiveram as seguintes reações adversas identificadas durante o uso após a aprovação do alentuzumabe para o tratamento de B-CLL, assim como para o tratamento de outras desordens, geralmente em doses maiores e mais frequentes que a dose recomendada no tratamento de EM (>12 mg/dia). Como estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao alentuzumabe.

Doença autoimune

Eventos autoimunes relatados em pacientes tratados com o alentuzumabe incluíram neutropenia, anemia hemolítica (incluindo um caso fatal), hemofilia adquirida, doença anti-GBM e doença da tireoide. Fenômenos autoimunes graves e algumas vezes fatais, incluindo anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, anemia aplástica, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória foram relatados em pacientes sem EM tratados com alentuzumabe. Um teste de Coombs positivo foi relatado em um paciente oncológico tratado com alentuzumabe. Um evento fatal de doença do enxerto versus hospedeiro associada à transfusão foi relatado em um paciente oncológico tratado com alentuzumabe.

Reações associadas à infusão

Reações graves associadas à infusão e algumas vezes fatais, incluindo broncoespasmo, hipóxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de angústia respiratória aguda, parada respiratória, infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e parada cardíaca foram observadas em pacientes sem EM tratados com alentuzumabe, em doses maiores e mais frequentes que as usadas em EM. Anafilaxia grave e outras reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático e angioedema, também foram relatadas.

Infecções e infestações

Infecções virais, bacterianas, por protozoários e fúngicas graves e algumas vezes fatais, incluindo aquelas devido à reativação de infecções latentes, foram relatadas em pacientes sem EM tratados com o alentuzumabe, em doses maiores e mais frequentes que as usadas em EM. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada em pacientes com B-CLL sem ou com tratamento com alentuzumabe. A frequência da LMP em pacientes com B-CLL tratados com o alentuzumabe não é maior que a frequência de fundo.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Reações graves de sangramento foram relatadas em pacientes sem EM.

Distúrbios cardíacos

Insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fração de ejeção diminuída foram relatadas em pacientes sem EM tratados com o alentuzumabe, previamente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos.

Distúrbios linfoproliferativos associados com o vírus *Epstein-Barr*

Distúrbios linfoproliferativos associados com o vírus *Epstein-Barr* foram observados na experiência pós-comercialização.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária– NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dois pacientes com EM receberam, acidentalmente, até 60 mg de LEMTRADA (isto é, dose total para o ciclo inicial de tratamento) em uma única infusão e experimentaram reações graves (cefaleia, erupção cutânea e ou hipotensão ou taquicardia sinusal). Doses de LEMTRADA maiores que aquelas testadas em estudos clínicos podem aumentar a intensidade ou a duração das reações adversas associadas à infusão ou seus efeitos imunológicos.

Não há antídoto conhecido para a superdose de alentuzumabe. O tratamento consiste de descontinuação da droga e terapia de suporte.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.2543.0025.001-8

Farm. Resp.: Bruna Belga Cathala - CRF-SP nº 42.670

Fabricado para: Genzyme Corporation, Cambridge, USA

Por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach, Baden-Württemberg, Alemanha

Rotulado e embalado por: Genzyme Limited, Haverhill, Reino Unido

OU

Fabricado para: Genzyme Corporation, Cambridge, USA

Por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach, Baden-Württemberg, Alemanha

Rotulado e embalado por: Genzyme Ireland Limited, Waterford, Irlanda

Importado por:

Genzyme do Brasil Ltda.

Rua Padre Chico, 224 São Paulo – SP – CEP: 05008-010

CNPJ: 68.132.950/0001-03

Indústria Brasileira

SAC: 0800 77 123 73

www.genzyme.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

V003-1



Histórico de Alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/07/2015	-	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2015	-	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2015	- Advertências e Precauções	VPS	10mg/ml Solução para diluição para infusão
16/03/2015	0230657/15-3	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2015	0230657/15-3	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2015	- Dizeres Legais	VP/VPS	10mg/ml Solução para diluição para infusão
20/05/2014	0396874/14-0	10463 – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2014	0396874/14-0	10463 – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2014	Bula profissional: - Advertências e Precauções - Interação medicamentosa - Cuidados de armazenamento - Dizeres legais Bula paciente: - Dizeres legais	VP/VPS	10mg/ml Solução para diluição para infusão