

LEMTRADA[®]
(alentuzumabe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Solução para diluição para infusão
10 mg/mL

LEMTRADA®**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.

1. INDICAÇÕES

LEMTRADA (alentuzumabe) é indicado como tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa, para os seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD) ou;
- Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com 1 ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de LEMTRADA foram avaliadas em pacientes com EM em três estudos clínicos randomizados, avaliador-cego, com comparador ativo e em um estudo de extensão não controlado, avaliador-cego.

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 os 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 da “progressão confirmada da incapacidade” (PCI), definida 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 glatirâmero, 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 PCI 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 a pontuação média da EDSS para os pacientes tratados com IFNB-1a aumentou significativamente em relação

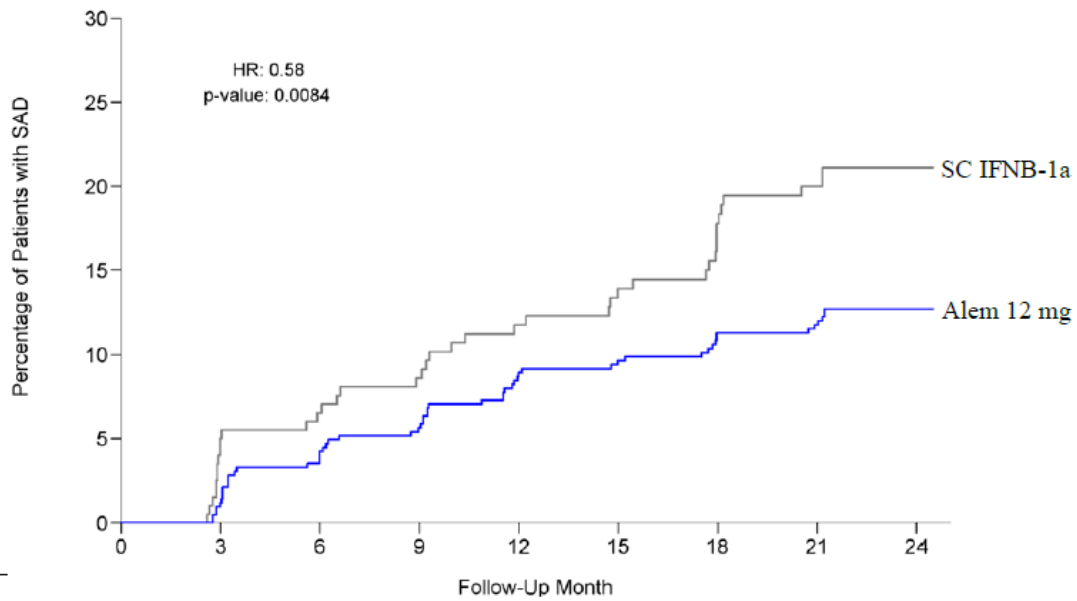
ao basal. Comparado com os pacientes tratados com IFNB-1a, os pacientes tratados com LEMTRADA tinham 2,6 vezes mais probabilidade de atingir uma melhora confirmada na incapacidade. Os efeitos do tratamento nos resultados clínicos foram sustentados por efeitos significantes nas medidas da inflamação e 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 Desfechos Clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 1

Resultado	LEMTRADA (n = 426)	IFNB-1a SC (n = 202)
Desfechos clínicos		
Taxa de recidiva (desfecho coprimário)		
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 (PCI ≥ 6 meses; desfecho coprimário)		
Estimativa de pacientes com PCI 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	
Variação na EDSS de base no Ano 2 (95% IC)		
valor-p	-0,17 (-0,29; -0,05)	0,24 (0,07; 0,41)
	< 0,0001	
Melhora confirmada na incapacidade (MCI)		
Estimativa de pacientes com MCI 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	
Desfechos de Ressonância Magnética		
Variação no volume da lesão em T2-RM do basal para o Ano 2 (%)		
valor-p	-1,27	-1,23
	0,1371	
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 durante o Ano 2 (%)		
valor-p	46,2	67,9
	< 0,0001	
Pacientes com lesões contrastadas com gadolínio durante o Ano 2 (%)		
valor-p	18,5	34,2
	< 0,0001	
Pacientes com lesões novas pouco intensas em T1 durante o Ano 2 (%)		
valor-p	19,9	38,0
	< 0,0001	
Alteração na Fração Parenquimatosa Cerebral basal para o Ano 2 (%)		
valor-p	-0,615	-0,810
	0,0121	

Varição média é apresentada para a EDSS usando modelo misto para medidas repetidas. Varição mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral. PCI foi definida como um aumento de pelo menos um ponto na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), a partir de uma pontuação de base ≥ 1 (aumento de 1,5 pontos para pacientes com a pontuação basal igual a 0) que foi mantido por seis meses.

Figura 1. Tempo para a Progressão Confirmada da 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 estatística significativa entre os grupos de tratamento na PCI 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 Desfechos Clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 2

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

Variação média é apresentada para a EDSS usando modelo misto para medidas repetidas. Variação mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral.

PCI foi definida como um aumento de pelo menos um ponto na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), a partir de uma pontuação de base ≥ 1 (aumento de 1,5 pontos para pacientes com a pontuação basal igual a 0) que foi mantido por seis meses.

O Estudo 3 (CAMMS223) avaliou a segurança e a eficácia de LEMTRADA em pacientes com EMRR durante o curso de três 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 PCI 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.

No subgrupo de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) com 2 ou mais recidivas no ano anterior e pelo menos 1 lesão contrastada por gadolínio em T1 no início do estudo, a taxa de recidivas anualizada foi de 0,26 (IC de 95%: 0,20, 0,34) no grupo tratado com LEMTRADA (n = 205) e 0,51 (IC de 95%: 0,40, 0,64) no grupo IFNB-1a (n = 102) ($p < 0,0001$). Essa análise inclui apenas dados dos estudos de Fase 3 (CAMMS324 e CAMMS323) devido a diferenças nos algoritmos de aquisição de imagem por

ressonância magnética entre os estudos de Fase 2 e Fase 3. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise post hoc e devem ser interpretados com cautela.

Dados de eficácia em longo prazo

O Estudo 4 forneceu dados de eficácia por até 6 anos desde o início dos Estudos 1 e 2. Dos pacientes tratados com 12 mg de LEMTRADA nos Estudos 1 e 2, 91,8% participaram do Estudo 4.

A Tabela 3 apresenta os principais desfechos clínicos e desfechos de Ressonância Magnética no Estudo 4 para pacientes dos Estudos 1 e 2 que receberam 12 mg de LEMTRADA.

Tabela 3. Principais desfechos clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 4 para pacientes que receberam 12 mg de LEMTRADA e participaram dos Estudos 1 e 2

	Pacientes do Estudo 1 que participaram do Estudo 4	Pacientes do Estudo 2 que participaram do Estudo 4
Desfechos clínicos		
Taxa de recidiva anualizada (TRA) Variação, anos individuais 3-6	0,12 – 0,19	0,16 – 0,24
Pacientes sem recidivas Variação, anos individuais 3-6	83,2% - 88,3%	78,9% - 86,1%
Incapacidade (Progressão Confirmada da Incapacidade [PCI]) ¹ Pacientes com PCI após 6 meses, anos acumulados 0-6 (95% CI)	22,3% (18,3%, 27,1%)	29,7% (25,4%, 34,5%)
Mudança de pontuação basal em EDSS ² Variação, anos individuais 3-6	-0,08 – 0,09	-0,02 – 0,18
Desfechos de Ressonância Magnética		
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2, % Variação, anos individuais 3-6	27,4% - 33,2%	29,8% - 33,0%
Pacientes com novas lesões contrastadas com gadolínio, % Variação, anos individuais 3-6	9,4% - 13,3%	10,0% - 13,5%
Mediana anual da variação no volume em T2- MR, % Variação, anos individuais 3-6	-0,7% - 1,5%	-0,6% - 0,5%
Mediana anual da alteração na fração parenquimatosa cerebral, % Variação, anos individuais 3-6	-0,19% - -0,17%	-0,19% - -0,09%

1 PCI foi definida 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 igual a 0) que foi mantido por seis meses.

2 Estimativa usando modelo misto para medidas repetidas.

A TRA de pacientes originalmente tratados com LEMTRADA permaneceu baixa ao longo do Estudo 4 (Tabela 3), com uma alta porcentagem de pacientes sem recidivas em cada ano do acompanhamento. A maioria dos pacientes nunca sofreu progressão confirmada da incapacidade. A média de pontuação de incapacidade foi estável ou melhorada na maioria dos anos. Durante 6 anos desde o primeiro tratamento com LEMTRADA, 32,7% e 42,5% dos pacientes dos Estudos 1 e 2, respectivamente, atingiram MCI.

Pacientes também continuaram a mostrar um risco menor de formação de novas lesões em T2 ou novas lesões contrastadas com gadolínio em cada ano do acompanhamento. O volume de lesões em T2 permaneceu menor ao longo do período de tratamento em comparação com o tratamento inicial com LEMTRADA (mediana da alteração em porcentagem no Ano 6, -8,5 e -0,1 para as populações dos Estudos 1 e 2, respectivamente), com apenas uma pequena variação de ano para ano. A mediana anual da alteração (redução) na fração parenquimatosa cerebral foi menor durante o período de extensão quando comparada com os estudos anteriores. Aproximadamente metade (51,2%) dos pacientes inicialmente tratados com 12 mg de LEMTRADA/dia nos Estudos 1 e 2 que participaram do Estudo 4, receberam apenas dois ciclos de

tratamento com LEMTRADA e nenhum outro tratamento modificador da doença ao longo dos 6 anos de acompanhamento.

Esses resultados demonstram a eficácia duradoura de LEMTRADA na redução do risco de recidivas de EM, na supressão da formação de novas lesões de EM, na diminuição da perda de volume cerebral (atrofia) e da piora da incapacidade na ausência de tratamento contínuo.

Ciclos de tratamento adicionais conforme necessidade

No estudo 4, 40% dos pacientes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia nos Estudos 1 e 2 receberam ciclos de tratamento adicionais mediante evidência documentada de EM ativa (recidivas e/ou desfechos de ressonância magnética) e decisão do médico pelo retratamento. Ciclos adicionais de tratamento foram administrados na dose de 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior. Os resultados de eficácia para esses pacientes, por ciclo de tratamento, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Principais desfechos clínicos e de Ressonância Magnética antes e depois de ciclos adicionais de tratamento no Estudo 4 para pacientes que receberam inicialmente 12 mg de LEMTRADA nos Estudos 1 e 2 (amostra da população)

	Terceiro ciclo de tratamento (n = 321)		Quarto ciclo de tratamento (n = 120)	
Média de tempo para atingir o critério para retratamento, em anos desde o ciclo anterior (DP)	2,4 (1,34)		2,1 (1,13)	
Desfechos clínicos	Ano antes do 3º ciclo	Ano após 3º ciclo	Ano antes do 4º ciclo	Ano após 4º ciclo
Taxa de recidiva anualizada (TRA) (95% IC)	0,79 (0,73; 0,87)	0,18 (0,14; 0,24)	0,83 (0,73; 0,95)	0,25 (0,17; 0,36)
Pontuação basal em EDSS observado (DP)	2,89 (1,514)	2,69 (1,628)	3,39 (1,533)	2,97 (1,694)
Desfechos de Ressonância Magnética				
Pacientes com lesões contrastadas com gadolínio	32,2%	11,9%	33,3%	18,9%
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2	50,8%	35,9%	49,6%	35,8%

A taxa de recidiva, atividade em Ressonância Magnética e pontuação média de EDSS melhoraram no ano seguinte ao terceiro e quarto ciclo de tratamento com LEMTRADA quando comparados com os desfechos no ano anterior (vide Tabela 4).

Esses resultados demonstram que pacientes com EM ativa, após ciclo de tratamento prévio com LEMTRADA, podem atingir melhora nos resultados clínicos e de Ressonância Magnética (TRA reduzida, redução das lesões e estabilização da incapacidade) após ciclos de tratamento adicionais com LEMTRADA. Os benefícios e riscos de 5 ou mais ciclos de tratamento não foram totalmente estabelecidos, porém os resultados sugerem que o perfil de segurança não é alterado com ciclos adicionais. Se ciclos adicionais forem indicados estes devem ser administrados pelo menos 12 meses depois do ciclo anterior.

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 transitoriamente por LEMTRADA.

Fertilidade em pacientes do sexo masculino

Os dados em um pequeno número (N = 13) de pacientes do sexo masculino em dois ensaios clínicos sugerem que o tratamento com alentuzumabe não tem um impacto adverso na qualidade, quantidade ou motilidade dos espermatozoides.

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 $C_{\text{máx}}$ 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 à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes
- Pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
- Pacientes com infecção ativa grave até a resolução completa da infecção
- Pacientes com hipertensão não controlada
- Pacientes com história de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas
- Pacientes com história de acidente vascular cerebral
- Pacientes com história de angina de peito ou infarto do miocárdio
- Pacientes com coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante

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 por até 48 meses de acompanhamento depois da última infusão de LEMTRADA no segundo ciclo de tratamento. Se um ciclo de tratamento adicional for administrado, continuar o acompanhamento de segurança por até 48 meses depois da última infusão. 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, que podem ser graves e com risco de vida. As condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, vasculite, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular), hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e encefalite

autoimune. No período pós-comercialização, foram observados pacientes que desenvolveram distúrbios autoimunes múltiplos após o tratamento com LEMTRADA.

Os pacientes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras condições mediadas por autoimunidade. Pacientes e médicos devem ser informados do potencial aparecimento tardio de distúrbios autoimunes após o período de monitoramento de 48 meses.

Hemofilia adquirida A

Foram notificados casos de hemofilia adquirida A (anticorpos antifator VIII), tanto em estudos clínicos quanto no período pós-comercialização. Os pacientes geralmente apresentam hematomas subcutâneos espontâneos e hematomas extensos, embora possam ocorrer hematúria, epistaxe, sangramento gastrointestinal ou de outros tipos. Um painel de coagulopatia incluindo TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) deve ser obtido para todos os pacientes que apresentam esses sintomas. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas da hemofilia adquirida A e aconselhados a procurar atendimento médico imediato, se algum desses sintomas ocorrer.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática

Eventos adversos graves de PTI foram observados em 12 (1%) pacientes tratados com LEMTRADA em estudos clínicos controlados de EM (correspondente a uma taxa anual de 0,0047 eventos/paciente/ano).

Em um estudo clínico controlado de pacientes com EM, um paciente desenvolveu PTI que não foi diagnosticada antes da implementação dos requisitos de monitoramento sanguíneo mensal e morreu de hemorragia intracerebral. Um adicional de doze eventos adversos sérios de PTI foi monitorado inteiramente durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento (taxa anual acumulada de 0,0028 eventos/paciente/ano).

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 de 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 6 (0,4%) pacientes em estudos clínicos de EM durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento 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. A doença anti-GBM pode levar à insuficiência renal, requerendo diálise e/ou transplante se não for tratada rapidamente e pode causar risco de vida se não for tratada. O paciente deve ser lembrado de permanecer vigilante quanto a sintomas que possa apresentar e de procurar ajuda médica imediata se tiver alguma preocupação.

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 tireoide

Doenças endócrinas, incluindo doenças autoimunes da tireoide, foram observadas em 36,8% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg em estudos clínicos de EM durante a mediana de 6,1 anos (máximo 12 anos) de acompanhamento desde a primeira exposição ao LEMTRADA.

As doenças autoimunes da tireoide observadas incluíram hipertireoidismo ou hipotireoidismo. A maioria dos eventos foi de gravidade leve à moderada. Eventos endócrinos graves ocorreram em 4,4% dos pacientes com a doença de Basedow (também conhecida como doença de Graves), hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite autoimune e bócio ocorrendo em mais de um paciente. A maioria dos eventos da tireoide 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, 5% dos pacientes do total da população estudada desenvolveram evento adverso da tireoide durante o ano seguinte do ciclo de tratamento inicial de alentuzumabe e foram tratados novamente. A maioria desses pacientes não experimentou 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. Após esse período, o teste deve ser realizado com base em achados clínicos sugestivos de disfunção da tireoide ou em caso de gravidez.

As doenças da tireoide representam riscos especiais em gestantes. (vide “Gravidez e Lactação” neste item).

Citopenias

Suspeita de citopenias autoimunes, tais como neutropenia, anemia hemolítica e pancitopenia foram relatadas raramente em estudos clínicos de 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.

Hepatite Autoimune (HAI)

Casos de hepatite autoimune (incluindo casos fatais e casos que requerem transplante de fígado) causando lesão hepática clinicamente significativa, incluindo insuficiência hepática aguda que requer transplante, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA no período pós-comercialização. Se um paciente desenvolver sinais clínicos, incluindo elevações inexplicadas das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicáveis e/ou urina escura), medir prontamente as transaminases séricas e a bilirrubina total e é recomendado interromper ou descontinuar o tratamento com LEMTRADA, conforme apropriado. Testes de função hepática devem ser realizados antes do tratamento inicial e em intervalos mensais até pelo menos 48 meses após a última infusão. Os pacientes devem ser informados sobre o risco de hepatite autoimune e sintomas relacionados.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do tratamento inicial e em intervalos mensais até pelo menos 48 meses após a última infusão.

Reações associadas à infusão

Em estudos clínicos, as reações associadas à infusão (RAI) 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 de EM, experimentou reações associadas à infusão leves a moderadas durante a administração de LEMTRADA 12 mg ou até vinte e quatro horas depois. A incidência de reações associadas à infusão foi maior no primeiro ciclo do que no ciclo subsequente. Durante todo acompanhamento, incluindo os pacientes que receberam ciclos de tratamento adicionais, as reações associadas à infusão mais comuns incluíram cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náusea, urticária, prurido, insônia, calafrios, ruborização, fadiga, dispneia, disgeusia, desconforto no peito, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, vertigem e dor. Reações graves ocorreram em 3% dos pacientes e incluíram casos de dor de cabeça, pirexia, urticária, taquicardia, fibrilação atrial, náusea, desconforto no peito e hipotensão. Além disso, anafilaxia foi relatada raramente.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos graves, às vezes fatais e imprevisíveis, de vários sistemas de órgãos. Foram relatados casos de hemorragia pulmonar alveolar, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), dissecação arterial cervicocefálica (por exemplo, vertebral, carótida) e trombocitopenia. As reações podem ocorrer seguidas de qualquer dose durante o curso do tratamento. Na maioria dos casos, o início ocorreu dentro de 1-3 dias após a infusão de LEMTRADA. Os pacientes devem

ser informados sobre os sinais e sintomas, e aconselhados a procurar assistência médica imediatamente se quaisquer desses sintomas ocorrerem.

Acidente vascular cerebral hemorrágico

Em pacientes com documentação disponível, observou-se que houve aumento da pressão sanguínea desde a linha de base, antes da hemorragia. Não havia fatores de risco óbvios na maioria dos pacientes.

Isquemia do miocárdio e infarto do miocárdio

Observou-se que em alguns pacientes, a pressão sanguínea e/ou a frequência cardíaca foram temporariamente anormais durante a infusão. Não havia fatores de risco óbvios na maioria dos pacientes.

Dissecção das artérias cervicocefálicas

Foram relatados casos de dissecções arteriais cervicocefálicas, incluindo dissecções múltiplas, nos primeiros dias após a infusão de LEMTRADA ou posteriormente, dentro do primeiro mês após a infusão.

Hemorragia pulmonar alveolar

Os casos relatados de eventos associados temporalmente não foram relacionados à doença anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

A trombocitopenia ocorreu nos primeiros dias após a infusão (diferentemente da PTI). Foi frequentemente autolimitante e relativamente leve, embora a gravidade e o desfecho fossem desconhecidos em muitos casos.

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 anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA também pode ser considerado.

A maioria dos pacientes em estudos clínicos controlados recebeu anti-histamínicos 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 pelo menos duas horas depois de cada infusão de LEMTRADA. Os médicos devem alertar os pacientes que uma RAI pode ocorrer dentro de 48 horas após a infusão. Monitore sinais vitais antes da infusão e periodicamente durante a infusão. Tempo de observação estendido deve ser considerado, conforme apropriado. 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.

Instruções de infusão para reduzir reações graves associadas temporalmente à infusão de LEMTRADA

- Avaliações pré-infusão:
 - Obtenha um eletrocardiograma e sinais vitais de linha de base, incluindo medição de frequência cardíaca e da pressão sanguínea. Realize exames laboratoriais (hemograma completo com diferencial, transaminases séricas, creatinina sérica, teste da função tireoidiana e análise de urina com microscopia).
- Durante a infusão:
 - Realizar monitoramento contínuo/frequente (pelo menos a cada hora) da frequência cardíaca, pressão sanguínea e estado clínico geral dos pacientes
 - No caso de um evento adverso grave
 - Interrompa a infusão
 - Avalie clinicamente o paciente, guiado pelo perfil de eventos adversos do LEMTRADA, antes de considerar o reinício da terapia.
 - Forneça tratamento apropriado, conforme necessário.
 - Considere descontinuar permanentemente a infusão de LEMTRADA se o paciente apresentar sintomas clínicos que sugerem o desenvolvimento de um evento adverso grave associado à infusão (isquemia miocárdica, acidente

vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervicocefálica ou hemorragia pulmonar alveolar).

- Pós-infusão:
 - A observação para reações à infusão é recomendada por um período mínimo de 2 horas após a infusão de LEMTRADA. Pacientes com sintomas clínicos que sugerem desenvolvimento de um evento adverso grave associado temporalmente à infusão (isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervicocefálica ou hemorragia pulmonar alveolar) devem ser monitorados de perto até a resolução completa dos sintomas. O tempo de observação deve ser estendido conforme apropriado. Os pacientes devem ser informados sobre o potencial aparecimento tardio de reações associadas à infusão e instruídos a relatar sintomas e procurar atendimento médico adequado.

Linfocitose hemofagocítica (LHH)

Durante o uso pós-comercialização, LHH (incluindo casos fatais) foi reportada em pacientes tratados com LEMTRADA. LHH é uma síndrome com risco de vida, de ativação imune patológica, caracterizada pelos sintomas e sinais clínicos de inflamação sistêmica extrema. LHH é caracterizada por febre, hepatomegalia e citopenias. Está associada à alta taxa de mortalidade se não detectada e tratada em estágios iniciais. Foi relatado que os sintomas ocorrem dentro de alguns meses a quatro anos após o início do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas da LHH e tempo para aparecimento. Pacientes que desenvolvem as primeiras manifestações da ativação imune patológica devem ser avaliados imediatamente, e um diagnóstico de LHH deve ser considerado.

Doença de Still do Adulto (DSA)

Durante o uso pós-comercialização, DSA foi reportada em pacientes tratados com LEMTRADA. DSA é uma condição inflamatória rara que requer avaliação e tratamento urgentes. Pacientes com DSA podem ter uma combinação dos seguintes sinais e sintomas: febre, artrite, erupção cutânea e leucocitose na ausência de infecções, malignidades e outras condições reumáticas. Considere a interrupção ou descontinuação do tratamento com LEMTRADA se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)

Durante o uso pós-comercialização, a púrpura trombocitopênica trombótica, doença que pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA. A PTT é uma condição séria que requer avaliação e tratamento urgentes. PTT pode ser caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, sequelas neurológicas, febre e insuficiência renal. A PTT está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, caso não reconhecida e tratada precocemente.

Encefalite autoimune

Casos de encefalite autoimune durante o uso pós-comercialização foram relatados em pacientes tratados com LEMTRADA. A encefalite autoimune é confirmada pela presença de autoanticorpos neurais bem como uma variedade de manifestações clínicas como início subagudo de comprometimento da memória, estado mental alterado, sintomas psiquiátricos, achados neurológicos e convulsões.

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 de EM com 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 de EM. No grupo que utilizou LEMTRADA, as infecções graves incluíram: apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes-zóster e infecção dentária. As infecções foram, em geral, de duração típica e se resolveram depois de tratamento médico convencional.

A taxa anual acumulada de infecções foi de 0,99 durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento desde a primeira exposição ao LEMTRADA, em comparação com 1,27 nos estudos clínicos controlados.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infecção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus John Cunningham (VJC) que tipicamente ocorre somente em pacientes imunocomprometidos e que geralmente leva à morte ou incapacidade grave. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo ou descoordenação dos membros, distúrbios da visão, e alterações de pensamento, memória, e orientação levando à confusão e alterações de personalidade.

Nenhum caso de LMP foi relatado nos estudos clínicos de alentuzumabe em pacientes com esclerose múltipla. LMP foi relatada no pós-comercialização em pacientes com outros fatores de risco, especificamente o tratamento prévio com medicamentos para esclerose múltipla associados à LMP.

Resultados de imagem por ressonância magnética (IRM) podem ser aparentes antes dos sintomas e sinais clínicos. Casos de LMP, diagnosticados com base em resultados de IRM e detecção do DNA de VJC no fluido cérebro-espinhal na ausência de sintomas ou sinais clínicos específicos de LMP, foram relatados em pacientes tratados com outros medicamentos de esclerose múltipla associados à LMP. Muitos desses pacientes posteriormente se tornaram sintomáticos para LMP. Portanto, o monitoramento com IRM, incluindo antes do início do tratamento com LEMTRADA, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LMP, se presente. Após a descontinuação de um outro medicamento de esclerose múltipla associado à LMP, foram reportadas morbidade e mortalidade relacionados com LMP mais baixas em pacientes que eram inicialmente assintomáticos no diagnóstico em comparação aos pacientes que tinham sintomas e sinais clínicos característicos no diagnóstico. Não é conhecido se essas diferenças são devido à detecção precoce e descontinuação do tratamento de esclerose múltipla ou devido às diferenças nas doenças nesses pacientes.

Em estudos clínicos ocorreram infecções graves pelo vírus da varicela-zoster, incluindo varicela primária e reativação de varicela-zóster, mais frequentemente em pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg (0,4%) comparado com o IFNB-1a (0%). Infecção cervical pelo papilomavírus 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 de 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 por *Listeria* foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA. O período de aumento do risco para meningite por *Listeria* não está claro, apesar de casos de meningite por *Listeria* ocorrerem geralmente com 1 mês de administração de alentuzumabe. Caso não seja tratada, a infecção por *Listeria* pode levar a uma morbidade ou mortalidade significativa. 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 anti-herpes 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.

Infecções por citomegalovírus foram relatadas em pacientes tratados com LEMTRADA e uso concomitante de corticosteroides. A maioria dos casos ocorreu dentro de 2 meses após a administração do alentuzumabe. Em pacientes sintomáticos, a avaliação clínica deve ser realizada para infecção por citomegalovírus (CMV) durante e por pelo menos dois meses após cada ciclo de tratamento com LEMTRADA.

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), incluindo hepatite grave e às vezes fatal associada ao EBV, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA.

Pneumonite

Foi relatada pneumonite em pacientes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar sintomas de pneumonite, que podem incluir falta de ar, tosse, chiado, dor no peito ou aperto e hemoptise.

Acidente vascular cerebral e Dissecção Arterial Cervicocefálica

Acidente vascular cerebral: no cenário pós-comercialização, foi relatado AVC grave e com risco de vida (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), com alguns casos ocorrendo em até três dias após a administração do LEMTRADA.

Dissecção Arterial Cervicocefálica: no cenário pós-comercialização, casos de dissecção arterial cervicocefálica (por exemplo, artéria vertebral e carótida) foram relatados dentro de 3 dias da administração do LEMTRADA.

Instrua os pacientes sobre os sintomas de acidente vascular cerebral e da dissecção arterial cervicocefálica (por exemplo, artéria carótida e vertebral). Instrua os pacientes a procurar atendimento médico imediato se ocorrerem sintomas de acidente vascular cerebral ou dissecção arterial cervicocefálica.

Colecistite aguda acalculosa

LEMTRADA pode aumentar o risco de colecistite aguda acalculosa. Em estudos clínicos controlados, 0,2% dos pacientes com EM tratados com LEMTRADA desenvolveram colecistite aguda acalculosa, em comparação com 0% dos pacientes tratados com betainterferona 1a. Durante o uso no período pós-comercialização, casos adicionais de colecistite aguda acalculosa foram relatados em pacientes tratados com LEMTRADA. O tempo até o início dos sintomas variou de menos de 24 horas a 2 meses após a infusão de LEMTRADA. A maioria dos pacientes foi tratada de maneira conservadora, com antibióticos e recuperados sem intervenção cirúrgica, enquanto outros foram submetidos à colecistectomia.

Os sintomas da colecistite aguda acalculosa incluem dor abdominal, sensibilidade abdominal, febre, náusea e vômito. A colecistite aguda acalculosa é uma condição que pode estar associada a altas taxas de morbidade e mortalidade se não diagnosticada e tratada precocemente. Se houver suspeita de colecistite aguda acalculosa, avaliar e tratar imediatamente.

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 de 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 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 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 até 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 e transaminases séricas (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)

Gravidez

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 (vide “Distúrbios da tireoide” neste item) 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. (vide “Fertilidade e Reprodução” neste item).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Alterações 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.

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 pacientes com mais de 61 anos de idade. Não foi determinado se apresentam uma resposta diferente à dos pacientes mais novos.

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 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

- Fertilidade

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.

- Reprodução (teratogenicidade)

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.

Durante os estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em camundongos com huCD52 transgênico e grávidas que receberam LEMTRADA em doses de 3 ou 10 mg/kg/dia IV (ASC 1 a 4 vezes a exposição humana na dose recomendada de 12 mg/dia), não houve diferenças estatisticamente significativas ou biologicamente importantes nos valores para aprendizagem, atividade motora ou nos parâmetros de acasalamento e fertilidade avaliados nos machos da geração F1 e camundongos fêmeas. A exposição ao alentuzumabe durante os períodos de gestação e lactação resultou em um número alterado de linfócitos e subpopulações em camundongos F1 machos e fêmeas, bem como redução das respostas IgM e/ou IgG em filhotes F1, mas a maioria dos filhotes apresentou respostas de anticorpos ao antígeno desafiado. O significado toxicológico dessas descobertas e como elas se relacionam com o sistema imunológico no desenvolvimento em humanos é incerto.

Lactação

As concentrações de alentuzumabe no leite de camundongos da geração F0 administradas por 5 dias consecutivos com 10 mg/kg/dia foram aproximadamente 8.990 ng/mL no 13º dia pós-parto. As concentrações séricas em camundongos da geração F0 e F1 administradas por 5 dias consecutivos a 10 mg/kg/dia foi de aproximadamente 44.100 ng/mL e 66.500 ng/mL, respectivamente no 13º dia pós-parto. Portanto, os níveis séricos de alentuzumabe foram semelhantes em camundongos lactantes e descendentes no 13º dia pós-parto e foram associados a evidências de atividades farmacológicas (diminuição na contagem de linfócitos) na prole.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com LEMTRADA usando a dose recomendada em pacientes com EM. Em um estudo clínico controlado de EM, foi solicitado que os pacientes tratados recentemente com betainterferona e acetato de glatirâmero 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.

Interação medicamento-exames de laboratório

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

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), equipos de PVC ou de PVC revestidos com polietileno ou filtros de baixa afinidade por proteína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 48 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, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Proteger da luz. Os frascos parcialmente usados, não usados ou danificados devem ser descartados de acordo com as políticas institucionais.

Características físicas e organolépticas

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

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 ou mais ciclos de tratamento.

Tratamento inicial com 2 ciclos:

- Primeiro ciclo 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 primeiro ciclo de tratamento.

Ciclos adicionais conforme necessidade:

- Terceiro ou quarto ciclo de tratamento: 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior.

LEMTRADA deve ser administrado por infusão IV durante um período de aproximadamente quatro horas. Para infusão IV, 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 imediatamente após a diluição. A preparação deve ser feita utilizando técnica asséptica.

Administre LEMTRADA em um ambiente no qual estejam disponíveis equipamentos e pessoal para gerenciar de forma apropriada anafilaxia, reações graves à infusão, isquemia miocárdica, infarto do miocárdio e reações adversas cerebrovasculares.

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 anti-histamínicos 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

As seguintes taxas de frequência são utilizadas para as reações adversas:

Reação muito comum (> 1/10) (> 10%)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) (> 1% e ≤ 10%)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100) (> 0,1% e ≤ 1%)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) (> 0,01% e ≤ 0,1%)

Reação muito rara (≤ 1/10.000) (≤ 0,01%)

Um total de 1.486 pacientes tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituiu a população de segurança, em uma análise agrupada dos estudos clínicos de EM com uma mediana de acompanhamento de 6,1 anos (máximo de 12 anos), resultando em 8.635 pacientes-anos de acompanhamento de segurança. 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 IFNB-1a por via subcutânea, três vezes por semana.

O Estudo 3 (CAMMS223) avaliou a segurança e eficácia de LEMTRADA em pacientes com EM recorrente remitente (EMRR) ao longo de três anos. O Estudo 4 (CAMMS03409) foi um estudo de extensão não controlado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo (4 anos adicionais) de LEMTRADA nos pacientes que participaram dos Estudos 1, 2 ou 3.

As reações adversas que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes tratados com LEMTRADA (12 mg/dia), durante o acompanhamento completo por Classe de Sistema Orgânico (SOC) e Termo Preferido (TP) do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), estão descritas a seguir.

Tabela 5 – Reações adversas nos Estudos 1, 2, 3 e 4, observados em ≥ 5% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 e <1/10)
Distúrbios hematológico e linfático	linfopenia, leucopenia	trombocitopenia
Distúrbios cardíacos	taquicardia	
Distúrbios endócrinos	hipertireoidismo	hipotireoidismo, tireoidite autoimune
Distúrbios gastrointestinais	náusea	dor abdominal, vômito, diarreia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local da administração	pirexia, fadiga, calafrios	desconforto no peito, dor
Infecções e infestações	infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior	herpes oral, herpes-zóster
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	tontura
Distúrbios psiquiátricos		insônia
Distúrbios renais e urinários		proteinúria, hematúria
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		dispneia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada	eritema
Distúrbios vasculares	ruborização	

O tipo de evento, incluindo gravidade e extensão, observado nos grupos de tratamento com LEMTRADA durante todo período de acompanhamento, incluindo pacientes que receberam ciclos de tratamento adicionais, foi semelhante ao dos estudos comparador-ativo.

Em pacientes que prosseguiram dos estudos clínicos controlados e que não receberam nenhum ciclo de tratamento adicional de LEMTRADA após os dois ciclos iniciais, a frequência (eventos por pessoa-ano) da maioria das reações adversas foi comparável ou reduzida nos anos 3-6 em comparação com anos 1 e 2. A frequência de eventos adversos relacionados à tireoide foi mais alta no ano 3 e diminuiu depois disso.

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 anti alentuzumabe 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. Nos estudos clínicos de EM, os pacientes tinham amostras do soro coletadas em um, três e doze meses depois de cada ciclo de tratamento para determinação dos anticorpos anti alentuzumabe. Aproximadamente 85% dos pacientes recebendo LEMTRADA apresentaram resultado positivo para anticorpos anti alentuzumabe durante o estudo, com 90% destes pacientes com resultados positivos também para anticorpos que inibiram a ligação de LEMTRADA “in vitro”. Os pacientes que desenvolveram anticorpos anti alentuzumabe, o fizeram em até 15 meses após a exposição inicial. Durante dois ciclos de tratamento não houve associação aparente da presença de anticorpos anti alentuzumabe ou anticorpos inibitórios anti alentuzumabe com redução da eficácia, variação na farmacodinâmica ou ocorrência de reações adversas, incluindo reações associadas à infusão. Títulos elevados de anticorpos anti alentuzumabe observados em alguns pacientes foram associados com depleção incompleta de linfócitos após um terceiro ou quarto ciclo de tratamento, porém não houve um impacto claro dos anticorpos anti alentuzumabe no perfil de eficácia clínica ou perfil de segurança de LEMTRADA.

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

Como essas reações são relatadas voluntariamente por 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.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de alentuzumabe para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Acidente vascular cerebral, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico, dissecação arterial cervicocefálica e encefalite autoimune. (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios do Sistema Gastrointestinal:

Casos de colecistite, incluindo colecistite acalculosa e colecistite aguda acalculosa, foram relatados com LEMTRADA (vide “5. Advertências e Precauções”).

Infecções e infestações:

Infecções por citomegalovírus foram relatadas em pacientes tratados com LEMTRADA com uso concomitante de corticosteroides, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Hemorragia Alveolar Pulmonar (vide “5. Advertências e Precauções”).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Casos de neutropenia grave (inclusive fatal), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios Cardíacos:

Isquemia miocárdica e infarto do miocárdio (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios hepatobiliares:

Hepatite autoimune, hepatite (associada à infecção por EBV) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios do sistema imune:

Linfocitose hemofagocítica (vide “5. Advertências e Precauções”), sarcoidose.

Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo:

Doença de Still do Adulto (DSA) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios da pele:

Vitiligo, Alopecia.

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):

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 crônica 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 para 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 para 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 conhecida.

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.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 em descontinuação da droga e terapia de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.8326.0349

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

® Marca Registrada

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Biberach, Baden-Württemberg, Alemanha

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB220126

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/02/2026.

LEMTRADA®**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.

1. INDICAÇÕES

LEMTRADA (alentuzumabe) é indicado como tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa, para os seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD) ou;
- Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com 1 ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de LEMTRADA foram avaliadas em pacientes com EM em três estudos clínicos randomizados, avaliador-cego, com comparador ativo e em um estudo de extensão não controlado, avaliador-cego.

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 os 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 da “progressão confirmada da incapacidade” (PCI), definida 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 glatirâmero, 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 PCI 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 a pontuação média da EDSS para os pacientes tratados com IFNB-1a aumentou significativamente em relação

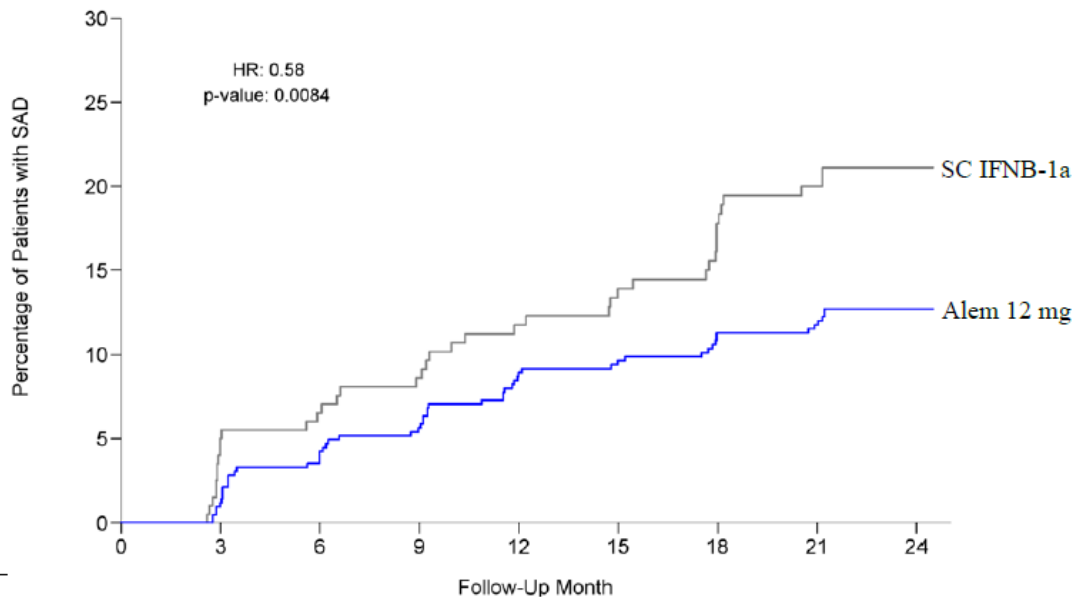
ao basal. Comparado com os pacientes tratados com IFNB-1a, os pacientes tratados com LEMTRADA tinham 2,6 vezes mais probabilidade de atingir uma melhora confirmada na incapacidade. Os efeitos do tratamento nos resultados clínicos foram sustentados por efeitos significantes nas medidas da inflamação e 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 Desfechos Clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 1

Resultado	LEMTRADA (n = 426)	IFNB-1a SC (n = 202)
Desfechos clínicos		
Taxa de recidiva (desfecho coprimário) TRA (95% IC) Razão de taxas (95% IC) valor-p	0,26 (0,21; 0,33) 0,51 (0,39; 0,65) < 0,0001	0,52 (0,41; 0,66)
Incapacidade (PCI ≥ 6 meses; desfecho coprimário) Estimativa de pacientes com PCI em 6 meses (95% IC) Razão de risco (95% IC) valor-p	12,71 (9,89; 16,27) 0,58 (0,38; 0,87) 0,0084	21,13 (15,95; 27,68)
Proporção de pacientes sem recidiva no Ano 2 (%) Estimativa (95% IC) Valor-p	65,38 (60,65; 69,70) < 0,0001	46,70 (39,53; 53,54)
Variação na EDSS de base no Ano 2 (95% IC) valor-p	-0,17 (-0,29; -0,05) < 0,0001	0,24 (0,07; 0,41)
Melhora confirmada na incapacidade (MCI) Estimativa de pacientes com MCI aos 6 meses (95% IC) Razão de risco (95% IC) valor-p	28,82 (24,18; 34,13) 2,57 (1,57; 4,20) 0,0002	12,93 (8,34; 19,77)
Desfechos de Ressonância Magnética		
Variação 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 gadolínio 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

Variação média é apresentada para a EDSS usando modelo misto para medidas repetidas. Variação mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral. PCI foi definida como um aumento de pelo menos um ponto na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), a partir de uma pontuação de base ≥ 1 (aumento de 1,5 pontos para pacientes com a pontuação basal igual a 0) que foi mantido por seis meses.

Figura 1. Tempo para a Progressão Confirmada da 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 estatística significativa entre os grupos de tratamento na PCI 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 Desfechos Clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 2

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

Variação média é apresentada para a EDSS usando modelo misto para medidas repetidas. Variação mediana é apresentada para o volume da lesão em T2-RM e para a Fração Parenquimatosa Cerebral.

PCI foi definida 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 (aumento de 1,5 pontos para pacientes com a pontuação basal igual a 0) que foi mantido por seis meses.

O Estudo 3 (CAMMS223) avaliou a segurança e a eficácia de LEMTRADA em pacientes com EMRR durante o curso de três anos. Os pacientes tinham um EDSS de 0-3,0, pelo menos dois episódios clínicos de EM nos dois anos anteriores e \geq 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 PCI 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.

No subgrupo de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) com 2 ou mais recidivas no ano anterior e pelo menos 1 lesão contrastada por gadolínio em T1 no início do estudo, a taxa de recidivas anualizada foi de 0,26 (IC de 95%: 0,20, 0,34) no grupo tratado com LEMTRADA (n = 205) e 0,51 (IC de 95%: 0,40, 0,64) no grupo IFNB-1a (n = 102) (p < 0,0001). Essa análise inclui apenas dados dos estudos de Fase 3 (CAMMS324 e CAMMS323) devido a diferenças nos algoritmos de aquisição de imagem por

ressonância magnética entre os estudos de Fase 2 e Fase 3. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise post hoc e devem ser interpretados com cautela.

Dados de eficácia em longo prazo

O Estudo 4 forneceu dados de eficácia por até 6 anos desde o início dos Estudos 1 e 2. Dos pacientes tratados com 12 mg de LEMTRADA nos Estudos 1 e 2, 91,8% participaram do Estudo 4.

A Tabela 3 apresenta os principais desfechos clínicos e desfechos de Ressonância Magnética no Estudo 4 para pacientes dos Estudos 1 e 2 que receberam 12 mg de LEMTRADA.

Tabela 3. Principais desfechos clínicos e de Ressonância Magnética do Estudo 4 para pacientes que receberam 12 mg de LEMTRADA e participaram dos Estudos 1 e 2

	Pacientes do Estudo 1 que participaram do Estudo 4	Pacientes do Estudo 2 que participaram do Estudo 4
Desfechos clínicos		
Taxa de recidiva anualizada (TRA) Variação, anos individuais 3-6	0,12 – 0,19	0,16 – 0,24
Pacientes sem recidivas Variação, anos individuais 3-6	83,2% - 88,3%	78,9% - 86,1%
Incapacidade (Progressão Confirmada da Incapacidade [PCI]) ¹ Pacientes com PCI após 6 meses, anos acumulados 0-6 (95% CI)	22,3% (18,3%, 27,1%)	29,7% (25,4%, 34,5%)
Mudança de pontuação basal em EDSS ² Variação, anos individuais 3-6	-0,08 – 0,09	-0,02 – 0,18
Desfechos de Ressonância Magnética		
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2, % Variação, anos individuais 3-6	27,4% - 33,2%	29,8% - 33,0%
Pacientes com novas lesões contrastadas com gadolínio, % Variação, anos individuais 3-6	9,4% - 13,3%	10,0% - 13,5%
Mediana anual da variação no volume em T2- MR, % Variação, anos individuais 3-6	-0,7% - 1,5%	-0,6% - 0,5%
Mediana anual da alteração na fração parenquimatosa cerebral, % Variação, anos individuais 3-6	-0,19% - -0,17%	-0,19% - -0,09%

¹ PCI foi definida 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 igual a 0) que foi mantido por seis meses.

² Estimativa usando modelo misto para medidas repetidas.

A TRA de pacientes originalmente tratados com LEMTRADA permaneceu baixa ao longo do Estudo 4 (Tabela 3), com uma alta porcentagem de pacientes sem recidivas em cada ano do acompanhamento. A maioria dos pacientes nunca sofreu progressão confirmada da incapacidade. A média de pontuação de incapacidade foi estável ou melhorada na maioria dos anos. Durante 6 anos desde o primeiro tratamento com LEMTRADA, 32,7% e 42,5% dos pacientes dos Estudos 1 e 2, respectivamente, atingiram MCI.

Pacientes também continuaram a mostrar um risco menor de formação de novas lesões em T2 ou novas lesões contrastadas com gadolínio em cada ano do acompanhamento. O volume de lesões em T2 permaneceu menor ao longo do período de tratamento em comparação com o tratamento inicial com LEMTRADA (mediana da alteração em porcentagem no Ano 6, -8,5 e -0,1 para as populações dos Estudos 1 e 2, respectivamente), com apenas uma pequena variação de ano para ano. A mediana anual da alteração (redução) na fração parenquimatosa cerebral foi menor durante o período de extensão quando comparada com os estudos anteriores. Aproximadamente metade (51,2%) dos pacientes inicialmente tratados com 12 mg de LEMTRADA/dia nos Estudos 1 e 2 que participaram do Estudo 4, receberam apenas dois ciclos de

tratamento com LEMTRADA e nenhum outro tratamento modificador da doença ao longo dos 6 anos de acompanhamento.

Esses resultados demonstram a eficácia duradoura de LEMTRADA na redução do risco de recidivas de EM, na supressão da formação de novas lesões de EM, na diminuição da perda de volume cerebral (atrofia) e da piora da incapacidade na ausência de tratamento contínuo.

Ciclos de tratamento adicionais conforme necessidade

No estudo 4, 40% dos pacientes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia nos Estudos 1 e 2 receberam ciclos de tratamento adicionais mediante evidência documentada de EM ativa (recidivas e/ou desfechos de ressonância magnética) e decisão do médico pelo retratamento. Ciclos adicionais de tratamento foram administrados na dose de 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior. Os resultados de eficácia para esses pacientes, por ciclo de tratamento, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Principais desfechos clínicos e de Ressonância Magnética antes e depois de ciclos adicionais de tratamento no Estudo 4 para pacientes que receberam inicialmente 12 mg de LEMTRADA nos Estudos 1 e 2 (amostra da população)

	Terceiro ciclo de tratamento (n = 321)		Quarto ciclo de tratamento (n = 120)	
Média de tempo para atingir o critério para retratamento, em anos desde o ciclo anterior (DP)	2,4 (1,34)		2,1 (1,13)	
Desfechos clínicos	Ano antes do 3º ciclo	Ano após 3º ciclo	Ano antes do 4º ciclo	Ano após 4º ciclo
Taxa de recidiva anualizada (TRA) (95% IC)	0,79 (0,73; 0,87)	0,18 (0,14; 0,24)	0,83 (0,73; 0,95)	0,25 (0,17; 0,36)
Pontuação basal em EDSS observado (DP)	2,89 (1,514)	2,69 (1,628)	3,39 (1,533)	2,97 (1,694)
Desfechos de Ressonância Magnética				
Pacientes com lesões contrastadas com gadolínio	32,2%	11,9%	33,3%	18,9%
Pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2	50,8%	35,9%	49,6%	35,8%

A taxa de recidiva, atividade em Ressonância Magnética e pontuação média de EDSS melhoraram no ano seguinte ao terceiro e quarto ciclo de tratamento com LEMTRADA quando comparados com os desfechos no ano anterior (vide Tabela 4).

Esses resultados demonstram que pacientes com EM ativa, após ciclo de tratamento prévio com LEMTRADA, podem atingir melhora nos resultados clínicos e de Ressonância Magnética (TRA reduzida, redução das lesões e estabilização da incapacidade) após ciclos de tratamento adicionais com LEMTRADA. Os benefícios e riscos de 5 ou mais ciclos de tratamento não foram totalmente estabelecidos, porém os resultados sugerem que o perfil de segurança não é alterado com ciclos adicionais. Se ciclos adicionais forem indicados estes devem ser administrados pelo menos 12 meses depois do ciclo anterior.

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 transitoriamente por LEMTRADA.

Fertilidade em pacientes do sexo masculino

Os dados em um pequeno número (N = 13) de pacientes do sexo masculino em dois ensaios clínicos sugerem que o tratamento com alemtuzumabe não tem um impacto adverso na qualidade, quantidade ou motilidade dos espermatozoides.

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 $C_{\text{máx}}$ 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 à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes
- Pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
- Pacientes com infecção ativa grave até a resolução completa da infecção
- Pacientes com hipertensão não controlada
- Pacientes com história de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas
- Pacientes com história de acidente vascular cerebral
- Pacientes com história de angina de peito ou infarto do miocárdio
- Pacientes com coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante

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 por até 48 meses de acompanhamento depois da última infusão de LEMTRADA no segundo ciclo de tratamento. Se um ciclo de tratamento adicional for administrado, continuar o acompanhamento de segurança por até 48 meses depois da última infusão. 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, que podem ser graves e com risco de vida. As condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, vasculite, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular), hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e encefalite autoimune. No período pós-comercialização, foram observados pacientes que desenvolveram distúrbios autoimunes múltiplos após o tratamento com LEMTRADA.

Os pacientes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras condições mediadas por autoimunidade. Pacientes e médicos devem ser informados do potencial aparecimento tardio de distúrbios autoimunes após o período de monitoramento de 48 meses.

Hemofilia adquirida A

Foram notificados casos de hemofilia adquirida A (anticorpos antifator VIII), tanto em estudos clínicos quanto no período pós-comercialização. Os pacientes geralmente apresentam hematomas subcutâneos espontâneos e hematomas extensos, embora possam ocorrer hematúria, epistaxe, sangramento gastrointestinal ou de outros tipos. Um painel de coagulopatia incluindo TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) deve ser obtido para todos os pacientes que apresentam esses sintomas. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas da hemofilia adquirida A e aconselhados a procurar atendimento médico imediato, se algum desses sintomas ocorrer.

Púrpura Trombocitopênica Idiopática

Eventos adversos graves de PTI foram observados em 12 (1%) pacientes tratados com LEMTRADA em estudos clínicos controlados de EM (correspondente a uma taxa anual de 0,0047 eventos/paciente/ano).

Em um estudo clínico controlado de pacientes com EM, um paciente desenvolveu PTI que não foi diagnosticada antes da implementação dos requisitos de monitoramento sanguíneo mensal e morreu de hemorragia intracerebral. Um adicional de doze eventos adversos sérios de PTI foi monitorado inteiramente durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento (taxa anual acumulada de 0,0028 eventos/paciente/ano).

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 de 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 6 (0,4%) pacientes em estudos clínicos de EM durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento 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. A doença anti-GBM pode levar à insuficiência renal, requerendo diálise e/ou transplante se não for tratada rapidamente e pode causar risco de vida se não for tratada. O paciente deve ser lembrado de permanecer vigilante quanto a sintomas que possa apresentar e de procurar ajuda médica imediata se tiver alguma preocupação.

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 tireoide

Doenças endócrinas, incluindo doenças autoimunes da tireoide, foram observadas em 36,8% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg em estudos clínicos de EM durante a mediana de 6,1 anos (máximo 12 anos) de acompanhamento desde a primeira exposição ao LEMTRADA.

As doenças autoimunes da tireoide observadas incluíram hipertireoidismo ou hipotireoidismo. A maioria dos eventos foi de gravidade leve à moderada. Eventos endócrinos graves ocorreram em 4,4% dos pacientes com a doença de Basedow (também conhecida como doença de Graves), hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite autoimune e bócio ocorrendo em mais de um paciente. A maioria dos eventos da tireoide 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, 5% dos pacientes do total da população estudada desenvolveram evento adverso da tireoide durante o ano seguinte do ciclo de tratamento inicial de alentuzumabe e foram tratados novamente. A maioria desses pacientes não experimentou 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. Após esse período, o teste deve ser realizado com base em achados clínicos sugestivos de disfunção da tireoide ou em caso de gravidez.

As doenças da tireoide representam riscos especiais em gestantes. (vide “Gravidez e Lactação” neste item).

Citopenias

Suspeita de citopenias autoimunes, tais como neutropenia, anemia hemolítica e pancitopenia foram relatadas raramente em estudos clínicos de 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.

Hepatite Autoimune (HAI)

Casos de hepatite autoimune (incluindo casos fatais e casos que requerem transplante de fígado) causando lesão hepática clinicamente significativa, incluindo insuficiência hepática aguda que requer transplante, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA no período pós-comercialização. Se um paciente desenvolver sinais clínicos, incluindo elevações inexplicadas das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicáveis e/ou urina escura), medir prontamente as transaminases séricas e a bilirrubina total e é recomendado interromper ou descontinuar o tratamento com LEMTRADA, conforme apropriado. Testes de função hepática devem ser realizados antes do tratamento inicial e em intervalos mensais até pelo menos 48 meses após a última infusão. Os pacientes devem ser informados sobre o risco de hepatite autoimune e sintomas relacionados.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do tratamento inicial e em intervalos mensais até pelo menos 48 meses após a última infusão.

Reações associadas à infusão

Em estudos clínicos, as reações associadas à infusão (RAI) 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 de EM, experimentou reações associadas à infusão leves a moderadas durante a administração de LEMTRADA 12 mg ou até vinte e quatro horas depois. A incidência de reações associadas à infusão foi maior no primeiro ciclo do que no ciclo subsequente. Durante todo acompanhamento, incluindo os pacientes que receberam ciclos de tratamento adicionais, as reações associadas à infusão mais comuns incluíram cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náusea, urticária, prurido, insônia, calafrios, ruborização, fadiga, dispneia, disgeusia, desconforto no peito, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, vertigem e dor. Reações graves ocorreram em 3% dos pacientes e incluíram casos de dor de cabeça, pirexia, urticária, taquicardia, fibrilação atrial, náusea, desconforto no peito e hipotensão. Além disso, anafilaxia foi relatada raramente.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos graves, às vezes fatais e imprevisíveis, de vários sistemas de órgãos. Foram relatados casos de hemorragia pulmonar alveolar, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), dissecação arterial cervicocefálica (por exemplo, vertebral, carótida) e trombocitopenia. As reações podem ocorrer seguidas de qualquer dose durante o curso do tratamento. Na maioria dos casos, o início ocorreu dentro de 1-3 dias após a infusão de LEMTRADA. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas, e aconselhados a procurar assistência médica imediatamente se quaisquer desses sintomas ocorrerem.

Acidente vascular cerebral hemorrágico

Em pacientes com documentação disponível, observou-se que houve aumento da pressão sanguínea desde a linha de base, antes da hemorragia. Não havia fatores de risco óbvios na maioria dos pacientes.

Isquemia do miocárdio e infarto do miocárdio

Observou-se que em alguns pacientes, a pressão sanguínea e/ou a frequência cardíaca foram temporariamente anormais durante a infusão. Não havia fatores de risco óbvios na maioria dos pacientes.

Dissecção das artérias cervicocefálicas

Foram relatados casos de dissecções arteriais cervicocefálicas, incluindo dissecções múltiplas, nos primeiros dias após a infusão de LEMTRADA ou posteriormente, dentro do primeiro mês após a infusão.

Hemorragia pulmonar alveolar

Os casos relatados de eventos associados temporalmente não foram relacionados à doença anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

A trombocitopenia ocorreu nos primeiros dias após a infusão (diferentemente da PTI). Foi frequentemente autolimitante e relativamente leve, embora a gravidade e o desfecho fossem desconhecidos em muitos casos.

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 anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA também pode ser considerado.

A maioria dos pacientes em estudos clínicos controlados recebeu anti-histamínicos 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 pelo menos duas horas depois de cada infusão de LEMTRADA. Os médicos devem alertar os pacientes que uma RAI pode ocorrer dentro de 48 horas após a infusão. Monitore sinais vitais antes da infusão e periodicamente durante a infusão. Tempo de observação estendido deve ser considerado, conforme apropriado. 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.

Instruções de infusão para reduzir reações graves associadas temporalmente à infusão de LEMTRADA

- Avaliações pré-infusão:
 - Obtenha um eletrocardiograma e sinais vitais de linha de base, incluindo medição de frequência cardíaca e da pressão sanguínea. Realize exames laboratoriais (hemograma completo com diferencial, transaminases séricas, creatinina sérica, teste da função tireoidiana e análise de urina com microscopia).
- Durante a infusão:
 - Realizar monitoramento contínuo/frequente (pelo menos a cada hora) da frequência cardíaca, pressão sanguínea e estado clínico geral dos pacientes
 - No caso de um evento adverso grave
 - Interrompa a infusão
 - Avalie clinicamente o paciente, guiado pelo perfil de eventos adversos do LEMTRADA, antes de considerar o reinício da terapia.
 - Forneça tratamento apropriado, conforme necessário.
 - Considere descontinuar permanentemente a infusão de LEMTRADA se o paciente apresentar sintomas clínicos que sugerem o desenvolvimento de um evento adverso grave associado à infusão (isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecção arterial cervicocefálica ou hemorragia pulmonar alveolar).
- Pós-infusão:
 - A observação para reações à infusão é recomendada por um período mínimo de 2 horas após a infusão de LEMTRADA. Pacientes com sintomas clínicos que sugerem desenvolvimento de um evento adverso grave associado temporalmente à infusão

(isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervicocefálica ou hemorragia pulmonar alveolar) devem ser monitorados de perto até a resolução completa dos sintomas. O tempo de observação deve ser estendido conforme apropriado. Os pacientes devem ser informados sobre o potencial aparecimento tardio de reações associadas à infusão e instruídos a relatar sintomas e procurar atendimento médico adequado.

Linfocitose hemofagocítica (LHH)

Durante o uso pós-comercialização, LHH (incluindo casos fatais) foi reportada em pacientes tratados com LEMTRADA. LHH é uma síndrome com risco de vida, de ativação imune patológica, caracterizada pelos sintomas e sinais clínicos de inflamação sistêmica extrema. LHH é caracterizada por febre, hepatomegalia e citopenias. Está associada à alta taxa de mortalidade se não detectada e tratada em estágios iniciais. Foi relatado que os sintomas ocorrem dentro de alguns meses a quatro anos após o início do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas da LHH e tempo para aparecimento. Pacientes que desenvolvem as primeiras manifestações da ativação imune patológica devem ser avaliados imediatamente, e um diagnóstico de LHH deve ser considerado.

Doença de Still do Adulto (DSA)

Durante o uso pós-comercialização, DSA foi reportada em pacientes tratados com LEMTRADA. DSA é uma condição inflamatória rara que requer avaliação e tratamento urgentes. Pacientes com DSA podem ter uma combinação dos seguintes sinais e sintomas: febre, artrite, erupção cutânea e leucocitose na ausência de infecções, malignidades e outras condições reumáticas. Considere a interrupção ou descontinuação do tratamento com LEMTRADA se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)

Durante o uso pós-comercialização, a púrpura trombocitopênica trombótica, doença que pode ser fatal, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA. A PTT é uma condição séria que requer avaliação e tratamento urgentes. PTT pode ser caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, sequelas neurológicas, febre e insuficiência renal. A PTT está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, caso não reconhecida e tratada precocemente.

Encefalite autoimune

Casos de encefalite autoimune durante o uso pós-comercialização foram relatados em pacientes tratados com LEMTRADA. A encefalite autoimune é confirmada pela presença de autoanticorpos neurais bem como uma variedade de manifestações clínicas como início subagudo de comprometimento da memória, estado mental alterado, sintomas psiquiátricos, achados neurológicos e convulsões.

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 de EM com 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 de EM. No grupo que utilizou LEMTRADA, as infecções graves incluíram: apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes-zóster e infecção dentária. As infecções foram, em geral, de duração típica e se resolveram depois de tratamento médico convencional.

A taxa anual acumulada de infecções foi de 0,99 durante a mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de acompanhamento desde a primeira exposição ao LEMTRADA, em comparação com 1,27 nos estudos clínicos controlados.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infecção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus John Cunningham (VJC) que tipicamente ocorre somente em pacientes imunocomprometidos e que geralmente leva à morte ou incapacidade grave. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progredem ao longo de dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo ou descoordenação dos membros, distúrbios da visão, e alterações de pensamento, memória, e orientação levando à confusão e alterações de personalidade.

Nenhum caso de LMP foi relatado nos estudos clínicos de alentuzumabe em pacientes com esclerose múltipla. LMP foi relatada na pós-comercialização em pacientes com outros fatores de risco, especificamente o tratamento prévio com medicamentos para esclerose múltipla associados à LMP.

Resultados de imagem por ressonância magnética (IRM) podem ser aparentes antes dos sintomas e sinais clínicos. Casos de LMP, diagnosticados com base em resultados de IRM e detecção do DNA de VJC no fluido cérebro-espinhal na ausência de sintomas ou sinais clínicos específicos de LMP, foram relatados em pacientes tratados com outros medicamentos de esclerose múltipla associados à LMP. Muitos desses pacientes posteriormente se tornaram sintomáticos para LMP. Portanto, o monitoramento com IRM, incluindo antes do início do tratamento com LEMTRADA, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LMP, se presente. Após a descontinuação de um outro medicamento de esclerose múltipla associado à LMP, foram reportadas morbidade e mortalidade relacionados com LMP mais baixas em pacientes que eram inicialmente assintomáticos no diagnóstico em comparação aos pacientes que tinham sintomas e sinais clínicos característicos no diagnóstico. Não é conhecido se essas diferenças são devido à detecção precoce e descontinuação do tratamento de esclerose múltipla ou devido às diferenças nas doenças nesses pacientes.

Em estudos clínicos ocorreram infecções graves pelo vírus da varicela-zoster, incluindo varicela primária e reativação de varicela-zóster, mais frequentemente em pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg (0,4%) comparado com o IFNB-1a (0%). Infecção cervical pelo papilomavírus 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 de 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 por *Listeria* foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA. O período de aumento do risco para meningite por *Listeria* não está claro, apesar de casos de meningite por *Listeria* ocorrerem geralmente com 1 mês de administração de alentuzumabe. Caso não seja tratada, a infecção por *Listeria* pode levar a uma morbidade ou mortalidade significativa. 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 anti-herpes 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.

Infecções por citomegalovírus foram relatadas em pacientes tratados com LEMTRADA e uso concomitante de corticosteroides. A maioria dos casos ocorreu dentro de 2 meses após a administração do alentuzumabe.

Em pacientes sintomáticos, a avaliação clínica deve ser realizada para infecção por citomegalovírus (CMV) durante e por pelo menos dois meses após cada ciclo de tratamento com LEMTRADA.

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), incluindo hepatite grave e às vezes fatal associada ao EBV, foi relatada em pacientes tratados com LEMTRADA.

Pneumonite

Foi relatada pneumonite em pacientes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar sintomas de pneumonite, que podem incluir falta de ar, tosse, chiado, dor no peito ou aperto e hemoptise.

Acidente vascular cerebral e Dissecção Arterial Cervicocefálica

Acidente vascular cerebral: no cenário pós-comercialização, foi relatado AVC grave e com risco de vida (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), com alguns casos ocorrendo em até três dias após a administração do LEMTRADA.

Dissecção Arterial Cervicocefálica: no cenário pós-comercialização, casos de dissecção arterial cervicocefálica (por exemplo, artéria vertebral e carótida) foram relatados dentro de 3 dias da administração do LEMTRADA.

Instrua os pacientes sobre os sintomas de acidente vascular cerebral e da dissecção arterial cervicocefálica (por exemplo, artéria carótida e vertebral). Instrua os pacientes a procurar atendimento médico imediato se ocorrerem sintomas de acidente vascular cerebral ou dissecção arterial cervicocefálica.

Colecistite aguda acalculosa

LEMTRADA pode aumentar o risco de colecistite aguda acalculosa. Em estudos clínicos controlados, 0,2% dos pacientes com EM tratados com LEMTRADA desenvolveram colecistite aguda acalculosa, em comparação com 0% dos pacientes tratados com betainterferona 1a. Durante o uso no período pós-comercialização, casos adicionais de colecistite aguda acalculosa foram relatados em pacientes tratados com LEMTRADA. O tempo até o início dos sintomas variou de menos de 24 horas a 2 meses após a infusão de LEMTRADA. A maioria dos pacientes foi tratada de maneira conservadora, com antibióticos e recuperados sem intervenção cirúrgica, enquanto outros foram submetidos à colecistectomia.

Os sintomas da colecistite aguda acalculosa incluem dor abdominal, sensibilidade abdominal, febre, náusea e vômito. A colecistite aguda acalculosa é uma condição que pode estar associada a altas taxas de morbidade e mortalidade se não diagnosticada e tratada precocemente. Se houver suspeita de colecistite aguda acalculosa, avaliar e tratar imediatamente.

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 de 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 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 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 até 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 e transaminases séricas (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)

Gravidez

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 (vide “Distúrbios da tireoide” neste item) 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. (vide “Fertilidade e Reprodução” neste item).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Alterações 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.

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 pacientes com mais de 61 anos de idade. Não foi determinado se apresentam uma resposta diferente à dos pacientes mais novos.

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 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

- Fertilidade

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.

- Reprodução (teratogenicidade)

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.

Durante os estudos de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em camundongos com huCD52 transgênico e grávidas que receberam LEMTRADA em doses de 3 ou 10 mg/kg/dia IV (ASC 1 a 4 vezes a exposição humana na dose recomendada de 12 mg/dia), não houve diferenças estatisticamente significativas ou biologicamente importantes nos valores para aprendizagem, atividade motora ou nos parâmetros de acasalamento e fertilidade avaliados nos machos da geração F1 e camundongos fêmeas. A exposição ao alentuzumabe durante os períodos de gestação e lactação resultou em um número alterado de linfócitos e subpopulações em camundongos F1 machos e fêmeas, bem como redução das respostas IgM e/ou IgG em filhotes F1, mas a maioria dos filhotes apresentou respostas de anticorpos ao antígeno desafiado. O significado toxicológico dessas descobertas e como elas se relacionam com o sistema imunológico no desenvolvimento em humanos é incerto.

Lactação

As concentrações de alentuzumabe no leite de camundongos da geração F0 administradas por 5 dias consecutivos com 10 mg/kg/dia foram aproximadamente 8.990 ng/mL no 13° dia pós-parto. As concentrações séricas em camundongos da geração F0 e F1 administradas por 5 dias consecutivos a 10 mg/kg/dia foi de aproximadamente 44.100 ng/mL e 66.500 ng/mL, respectivamente no 13° dia pós-parto. Portanto, os níveis séricos de alentuzumabe foram semelhantes em camundongos lactantes e descendentes no 13° dia pós-parto e foram associados a evidências de atividades farmacológicas (diminuição na contagem de linfócitos) na prole.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com LEMTRADA usando a dose recomendada em pacientes com EM. Em um estudo clínico controlado de EM, foi solicitado que os pacientes tratados recentemente com betainterferona e acetato de glatirâmero 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.

Interação medicamento-exames de laboratório

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

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), equipamentos de PVC ou de PVC revestidos com polietileno ou filtros de baixa afinidade por proteína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 48 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, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Proteger da luz. Os frascos parcialmente usados, não usados ou danificados devem ser descartados de acordo com as políticas institucionais.

Características físicas e organolépticas

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

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 ou mais ciclos de tratamento.

Tratamento inicial com 2 ciclos:

- Primeiro ciclo 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 primeiro ciclo de tratamento.

Ciclos adicionais conforme necessidade:

- Terceiro ou quarto ciclo de tratamento: 12 mg/dia, durante três dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior.

LEMTRADA deve ser administrado por infusão IV durante um período de aproximadamente quatro horas. Para infusão IV, 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 imediatamente após a diluição. A preparação deve ser feita utilizando técnica asséptica.

Administre LEMTRADA em um ambiente no qual estejam disponíveis equipamentos e pessoal para gerenciar de forma apropriada anafilaxia, reações graves à infusão, isquemia miocárdica, infarto do miocárdio e reações adversas cerebrovasculares.

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 anti-histamínicos 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

As seguintes taxas de frequência são utilizadas para as reações adversas:

Reação muito comum (> 1/10) (> 10%)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10) (> 1% e ≤ 10%)

Reação incomum (>1/1.000 e ≤ 1/100) (> 0,1% e ≤ 1%)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000) (> 0,01% e ≤ 0,1%)

Reação muito rara (≤ 1/10.000) (≤ 0,01%)

Um total de 1.486 pacientes tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituiu a população de segurança, em uma análise agrupada dos estudos clínicos de EM com uma mediana de acompanhamento de 6,1 anos (máximo de 12 anos), resultando em 8.635 pacientes-anos de acompanhamento de segurança. 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 IFNβ-1a por via subcutânea, três vezes por semana.

O Estudo 3 (CAMMS223) avaliou a segurança e eficácia de LEMTRADA em pacientes com EM recorrente remitente (EMRR) ao longo de três anos. O Estudo 4 (CAMMS03409) foi um estudo de extensão não controlado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo (4 anos adicionais) de LEMTRADA nos pacientes que participaram dos Estudos 1, 2 ou 3.

As reações adversas que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes tratados com LEMTRADA (12 mg/dia), durante o acompanhamento completo por Classe de Sistema Orgânico (SOC) e Termo Preferido (TP) do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA), estão descritas a seguir.

Tabela 5 – Reações adversas nos Estudos 1, 2, 3 e 4, observados em ≥ 5% dos pacientes tratados com LEMTRADA 12 mg

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 e <1/10)
Distúrbios hematológico e linfático	linfopenia, leucopenia	trombocitopenia
Distúrbios cardíacos	taquicardia	
Distúrbios endócrinos	hipertireoidismo	hipotireoidismo, tireoidite autoimune
Distúrbios gastrointestinais	náusea	dor abdominal, vômito, diarreia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local da administração	pirexia, fadiga, calafrios	desconforto no peito, dor
Infecções e infestações	infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior	herpes oral, herpes-zóster
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	tontura
Distúrbios psiquiátricos		insônia
Distúrbios renais e urinários		proteinúria, hematúria
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		dispneia
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada	eritema
Distúrbios vasculares	ruborização	

O tipo de evento, incluindo gravidade e extensão, observado nos grupos de tratamento com LEMTRADA durante todo período de acompanhamento, incluindo pacientes que receberam ciclos de tratamento adicionais, foi semelhante ao dos estudos comparador-ativo.

Em pacientes que prosseguiram dos estudos clínicos controlados e que não receberam nenhum ciclo de tratamento adicional de LEMTRADA após os dois ciclos iniciais, a frequência (eventos por pessoa-ano) da maioria das reações adversas foi comparável ou reduzida nos anos 3-6 em comparação com anos 1 e 2. A frequência de eventos adversos relacionados à tireoide foi mais alta no ano 3 e diminuiu depois disso.

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 anti alentuzumabe 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. Nos estudos clínicos de EM, os pacientes tinham amostras do soro coletadas em um, três e doze meses depois de cada ciclo de tratamento para determinação dos anticorpos anti alentuzumabe. Aproximadamente 85% dos pacientes recebendo LEMTRADA apresentaram resultado positivo para anticorpos anti alentuzumabe durante o estudo, com 90% destes pacientes com resultados positivos também para anticorpos que inibiram a ligação de LEMTRADA “in vitro”. Os pacientes que desenvolveram anticorpos anti alentuzumabe, o fizeram em até 15 meses após a exposição inicial. Durante dois ciclos de tratamento não houve associação aparente da presença de anticorpos anti alentuzumabe ou anticorpos inibitórios anti alentuzumabe com redução da eficácia, variação na farmacodinâmica ou ocorrência de reações adversas, incluindo reações associadas à infusão. Títulos elevados de anticorpos anti alentuzumabe observados em alguns pacientes foram associados com depleção incompleta de linfócitos após um terceiro ou quarto ciclo de tratamento, porém não houve um impacto claro dos anticorpos anti alentuzumabe no perfil de eficácia clínica ou perfil de segurança de LEMTRADA.

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

Como essas reações são relatadas voluntariamente por 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.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de alentuzumabe para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Acidente vascular cerebral, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico, dissecação arterial cervicocefálica e encefalite autoimune. (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios do Sistema Gastrointestinal:

Casos de colecistite, incluindo colecistite acalculosa e colecistite aguda acalculosa, foram relatados com LEMTRADA (vide “5. Advertências e Precauções”).

Infecções e infestações:

Infecções por citomegalovírus foram relatadas em pacientes tratados com LEMTRADA com uso concomitante de corticosteroides, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Hemorragia Alveolar Pulmonar (vide “5. Advertências e Precauções”).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Casos de neutropenia grave (inclusive fatal), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios Cardíacos:

Isquemia miocárdica e infarto do miocárdio (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios hepatobiliares:

Hepatite autoimune, hepatite (associada à infecção por EBV) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios do sistema imune:

Linfocitose hemofagocítica (vide “5. Advertências e Precauções”), sarcoidose.

Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo:

Doença de Still do Adulto (DSA) (vide “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios da pele:

Vitiligo, Alopecia.

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):

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 crônica 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 para 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 para 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 conhecida.

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.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 em descontinuação da droga e terapia de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

**USO SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Registro: 1.8326.0349

Importado e Registrado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92
® Marca Registrada

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

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB220126

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/02/2026.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precações	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
15/05/2025	0655661/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar enteste medicamento? Dizeres Legais VPS: 5. Advertências e Precações Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
08/01/2024	0021136/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
02/05/2023	0437889/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2022	4897804/22-3	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	30/04/2023	VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
10/01/2022	0129464/22-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS

		60/12							
07/12/2021	4859474/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP: 4. O que devo saber antes de usar enteste medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS: 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
03/11/2021	4340045/21-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP/VPS: Dizeres Legais</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
19/08/2021	3267095/21-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS: 5. Advertências e Precações 9. Reações Adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
28/05/2021	2065310/21-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VPS: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
29/03/2021	1203955/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS: 9. Reações adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS

12/11/2020	3980785/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2020	2966504/20-3	10398 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão de indicação terapêutica	03/11/2020	<p>VP:</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>1. Indicações</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e Precações</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações Adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
30/10/2020	3788874/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>5. Advertências e Precações</p> <p>9. Reações Adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
22/04/2020	1232161/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2020	1232161/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2020	<p>VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS:</p> <p>5. Advertências e Precações</p> <p>9. Reações adversas</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
19/11/2019	3190507/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	3190507/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	RESSUBMISSÃO	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
08/11/2019	3071240/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	08/11/2019	3071240/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2019	<p>VP:</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS

		60/12					VPS: 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		
24/09/2019	2244045/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291944/19-3	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	1006/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
17/04/2019	0347883/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	0347883/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
22/01/2019	0060407/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	0060407/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
21/12/2018	1202171/18-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	1202171/18-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
23/08/2018	0833344/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	0833344/18-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	VPS 9. Reações Adversas	VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS

04/08/2018	0771128/18-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2018	0771128/18-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2018	VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS
03/08/2018	0767353/18-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243997/18-2	10305 – PRODUTO BIOLÓGICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS