

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabCampath 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 10 mg алектузумаб (alemtuzumab)

Всяка ампула съдържа 30 mg алектузумаб

Алектузумаб е получено с методите на генното инженерство хуманизирано IgG1 kappa моноклонално антитяло, специфично за 21-28 kD лимфоцитен повърхностен гликопротеин (CD52). Антитялото се получава в суспензионна клетъчна култура от бозайник (яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Безцветен до бледожълт концентрат

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MabCampath е показан за лечение на пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-CLL), при които комбинирана химиотерапия с флударабин не е подходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

MabCampath трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в провеждането на противотуморна терапия.

Дозировка

През първата седмица от лечението MabCampath трябва да се прилага в нарастващи дози: 3 mg на първия ден, 10 mg на втория ден и 30 mg на третия ден при положение, че всяка доза се понася добре. След това се препоръчва доза от 30 mg дневно, прилагана три пъти седмично през ден до максимално 12 седмици.

При повечето пациенти повишаването на дозата до 30 mg може да бъде постигнато за период от 3-7 дни. В същото време, ако се развият остри средно тежки до тежки нежелани реакции, като хипотензия, тръпки, повишена температура, задух, втрисане, обрив и бронхоспазм (някои от които може да се дължат на освобождаването на цитокини) при нива на дозата от 3 mg или 10 mg, тези дози трябва да бъдат повтаряни ежедневно, докато се понасят добре преди да се направи опит за по-нататъшно повишение на дозата (вж. точка 4.4).

Медианата на продължителност на лечението беше 11,7 седмици при пациенти с лечение от първа линия и 9,0 седмици при вече лекувани пациенти.

След като при пациента са изпълнени всички лабораторни и клинични критерии за пълнен

отговор, лечението с MabCampath следва да се преустанови и пациентът да бъде поставен под наблюдение. Ако състоянието на пациента се подобри (т.е. постигнат е частичен отговор или стабилизиране на състоянието) и след това достигне плато без по-нататъшно подобрене в продължение на 4 или повече седмици, лечението с MabCampath трябва да се прекрати и пациентът да бъде поставен под наблюдение. Ако има данни за прогресиране на заболяването лечението следва да бъде преустановено.

Едновременно прилагани лекарствени продукти

Премедикация

Пациентите трябва да получат премедикация с перорални или интравенозни стероиди, подходящ антихистаминов продукт и аналгетик 30-60 минути преди всяка инфузия на MabCampath по време на всяко повишаване на дозата и след това според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Профилактика с антибиотици

Антибиотици и противовирусни продукти следва да се прилагат рутинно на всички пациенти както по време, така и след лечението (вж. точка 4.4).

Указания за промяна на дозировката

За тежка лимфопения няма препоръчвани модификации на дозата, като се има предвид механизма на действие на MabCampath.

В случай на сериозна инфекция или тежка хематологична токсичност, MabCampath трябва да се прекъсне до отзвучаване на събитието. При пациенти с брой на тромбоцитите под 25 000/ μ l или абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 250/ μ l е препоръчително лечението с MabCampath да се прекъсне. Терапията с MabCampath може да се възобнови след преодоляване на инфекцията или токсичността. Приложението на MabCampath трябва окончателно да се преустанови, ако се появят автоимунна анемия или автоимунна тромбоцитопения. Таблицата по-долу отразява препоръчителните мерки за промяна на дозата при поява на хематологична токсичност по време на терапия:

<u>Хематологични стойности</u>	<u>Промяна на дозата*</u>
ANC < 250/ μ l и/или брой на тромбоцитите $\leq$ 25 000/ μ l	
Първа проява:	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 30 mg, когато ANC $\geq$ 500/ μ l и броят на тромбоцитите $\geq$ 50 000/ μ l.
Втора проява:	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 10 mg, когато ANC $\geq$ 500/ μ l и броят на тромбоцитите $\geq$ 50 000/ μ l.
Трета проява:	Преустановете лечението с MabCampath.
$\geq$ 50% спад от изходната стойност при пациенти, които започват лечение с изходен ANC $\leq$ 250/ μ l и/или изходен брой на тромбоцитите $\leq$ 25 000/ μ l	
Първа проява:	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 30 mg до връщане на изходната(ите) стойност(и).

Втора проява:	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 10 mg до връщане на изходната(ите) стойност(и).
Трета проява:	Преустановете лечението с MabCampath.

* Ако времето на спиране между дозите е ≥ 7 дни, започнете лечението с MabCampath 3 mg и повишете до 10 mg, след което до 30 mg според поносимостта.

Специални популации

Старческа възраст (над 65 години)

Препоръките са като посочените горе при възрастни. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MabCampath при деца на възраст под 17 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Разтворът на MabCampath трябва да се приготви според инструкциите, дадени в точка 6.6. Всички дози трябва да се прилагат чрез интравенозна инфузия в продължение на около 2 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към алемтузумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества;
- Активна системна инфекция;
- HIV;
- Активно второ злокачествено заболяване;
- Бременност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Острите нежелани реакции, които могат да се развият при началното повишаване на дозата, някои от които могат да се дължат на освобождаването на цитокини, включват хипотония, втрисане/тръпки, повишена температура, задух и обриви. Допълнителните реакции включват гадене, уртикария, повръщане, умора, диспнея, главоболие, пруритус, диария и бронхоспазъм. Честотата на инфузионните реакции е най-висока през първата седмица от лечението и намалява през втората или третата седмица от лечението при пациенти, лекувани с MabCampath, както като терапия от първа линия, така и при вече лекувани пациенти.

Ако тези прояви са умерени до тежки, тогава дозата трябва да продължи да бъде прилагана без промяна преди всяко ново повишаване, при провеждане на подходяща премедикация, докато всяка доза се понася добре. Ако лечението с MabCampath се спре за повече от 7 дни, то трябва да започне отново с постепенно повишаване на дозата.

При пациенти, провеждащи лечение с MabCampath, са наблюдавани случаи на преходна хипотония. Внимателно следва да се провежда лечението при пациенти с исхемична болест на сърцето, стенокардия и/или при пациенти, приемащи антихипертензивен лекарствен продукт. Наблюдавани са случаи на инфаркт на миокарда и сърдечен арест свързани с инфузията на MabCampath при тази група пациенти.

Необходима е оценка и продължителен контрол на сърдечната дейност (вкл. ехокардиография, сърдечна честота и телесно тегло) при пациенти, предходно лекувани с потенциални кардиотоксични вещества.

Препоръчва се при пациентите да се провежда премедикация с орално или венозно приложени стероиди 30-60 минути преди всяка инфузия на MabCampath, при повишаване на дозата и според клиничните показания. Стероидите могат да бъдат прекратени при необходимост, след като се достигне повишаване на дозата. Освен това може да се прилага орално антихистаминов продукт, напр. дифенхидрамин 50 mg и аналгетик, напр. парацетамол 500 mg. В случай, че острата инфузионна реакция персистира, времето на инфузия може да бъде удължено до 8 часа след приготвяне на разтвора MabCampath.

Един очакван фармакологичен ефект на MabCampath, който неминуемо се проявява и може да бъде продължителен е силно изразеното намаляване броя на лимфоцитите. Броят на CD4 и CD8 Т-клетките започва да се повишава след 8-12 седмици от започване на лечението и възстановяването продължава няколко месеца след преустановяване на лечението. При пациенти, получаващи MabCampath като лечение от първа линия, възстановяването на броя на CD4+ до ≥ 200 клетки/ μl се случва 6 месеца след лечението, но 2 месеца след лечението медианата на броя им е 183 клетки/ μl . При вече лекувани пациенти, получаващи MabCampath, медианата на времето за достигане на ниво от 200 клетки/ μl е 2 месеца след последната инфузия с MabCampath, но може да са необходими и повече от 12 месеца за достигане на приблизителните нива преди лечението. Това може да предразполага пациентите към опортюнистични инфекции. Силно се препоръчва провеждането на противоинфекциозна профилактика (напр. триметоприм/сулфаметоксазол 1 таблетка два пъти дневно, 3 пъти седмично или други продукти срещу *Pneumocystis jiroveci* пневмония (PCP) и ефикасни перорални противохерпесни продукти като фамцикловир 250 mg два пъти дневно), която да започне по време на лечението и продължи минимум 2 месеца след преустановяване на лечението с MabCampath или докато броят на CD4+ не се възстанови до 200 клетки/ μl или повече – което от двете настъпи по-късно.

Може да съществува потенциално повишен риск от свързани с инфекции усложнения след лечение с полихимиотерапия или с биологични средства.

Поради потенциала на Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (TAGVHD) се препоръчва пациентите, които са били лекувани с MabCampath, да получават облъчени кръвни продукти.

Асимптоматичната, с положителни резултати от лабораторни изследвания цитомегаловирусна (CMV) виремия не трябва непременно да се счита за сериозна инфекция, изискваща прекъсване на лечението. Трябва да се извършват непрекъснати клинични оценки за симптоматична CMV инфекция по време на лечението с MabCampath и най-малко 2 месеца след завършването му.

Преходна неутропения от 3 или 4 степен се появява много често между 5-8 седмица след започване на лечението. Преходна тромбоцитопения степен 3 или 4 се появява често през първите 2 седмици от лечението и след това отзвучава при повечето пациенти. Поради това се препоръчва мониториране на кръвните показатели на пациентите. Ако се развие тежка хематологична токсичност, лечението с MabCampath трябва да бъде прекъснато до отзвучаване на събитията. Лечението може да бъде започнато отново след отзвучаване на хематологичната токсичност (вж. точка 4.2). Приложението на MabCampath трябва окончателно да се преустанови, ако се появят

автоимунна анемия или автоимунна тромбоцитопения.

При пациенти на MabCampath следва редовно да се проследяват кръвната картина и броя тромбоцити, като тези изследвания са по-чести при пациенти с развита цитопения.

Не се препоръчва да се проследява редовно и системно експресирането на CD52 като рутинна клинична практика. Но когато се започва отново лечение с продукта, би било редно да се потвърди наличието на експресия на CD52. В данните, получени от пациенти с лечение от първа линия с MabCampath, не е наблюдавано изчезване на експресията на CD52 около времето на прогресия на заболяването или смърт.

Пациентите могат да проявят алергични реакции или реакции на свръхчувствителност към MabCampath и към миши или химерни моноклонални антитела.

Необходимо е наличие на лекарствени продукти за приложение при реакции на свръхчувствителност, както и готовност за спешни мерки в случай на такава реакция по време на приложението (вж. точка 4.2).

Мъже и жени в детеродна възраст следва да вземат ефикасни контрацептивни мерки по време на лечението и 6 месеца след прекратяване на лечението с MabCampath (вж. точки 4.6 и 5.3).

Няма проучвания, при които специфично да е проследяван ефекта на възрастта върху действието и токсичността на MabCampath. По принцип пациентите в напреднала възраст (над 65 години) по-слабо понасят цитотоксичното лечение в сравнение с по-млади пациенти. Тъй като CLL се развива често в тази възрастова група, тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно (вж. точка 4.2). При проучванията с първа линия пациенти и вече лекувани пациенти не са наблюдавани видими разлики в безопасността и ефикасността, свързани с възрастта, но размерите на базите данни са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия по отношение на MabCampath, не са известни клинично значими взаимодействия на MabCampath с други лекарствени продукти. Тъй като MabCampath е рекомбинантен хуманизиран протеин, не се очаква P450-медирано взаимодействие лекарство-лекарство. Независимо от това се препоръчва MabCampath да не се прилага 3 седмици преди или след друг химиотерапевтичен продукт.

Независимо че няма проучвания, препоръчва се на пациентите да не се прилагат живи противовирусни ваксини по време и не по-малко от 12 месеца след лечение с MabCampath. Възможността да се генерира първичен или анамнестичен хуморален отговор към някоя от ваксините не е била проучвана.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

MabCampath е противопоказан по време на бременност. Известно е, че човешки IgG преминават през плацентарната бариера; MabCampath може да премине през плацентарната бариера и с това да намали В и Т лимфоцитите в плода. Не са провеждани репродуктивни проучванията с MabCampath при животни. Не е известно дали MabCampath може да увреди плода при прилагане на бременни жени.

Мъже и жени в детеродна възраст следва да вземат ефикасни противозачатъчни мерки по

време на лечението и 6 месеца след лечението с MabCampath (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали MabCampath се екскретира в кърмата. При необходимост от лечение кърменето следва да се преустанови както по време на лечението, така и за не по-малко от 4 седмици след прекратяване на лечението с MabCampath.

Фертилитет

Няма окончателни данни от проучвания на MabCampath, които да оценяват влиянието му върху фертилитета. Не е известно дали MabCampath може да повлияе репродуктивната способност при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на този продукт върху способността за шофиране и работа с машини. Същевременно трябва да се подхожда внимателно, тъй като има съобщения за объркване и сомнолентност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблиците по-долу са представени нежеланите реакции по системно-органните класове на MedDRA (MedDRA SOCs). Честотата е базирана на данни от клинични изпитвания. Използван е най-подходящият термин на MedDRA за описание на дадена реакция и нейните симптоми и свързаните състояния.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Няма налична информация за случаи, които се проявяват с по-ниска честота, поради броя на проучените пациенти; n=147 за първа линия лекувани пациенти и n=149 за вече лекувани пациенти.

Най-честите нежелани реакции при MabCampath са: инфузионни реакции (фебрилитет, втрисане, хипотония, уртикария, гадене, обрив, тахикардия, диспнея), цитопении (неутропения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия), инфекции (CMV виремия, цитомегаловирусна инфекция, други инфекции), стомашно-чревни симптоми (гадене, емезис, коремна болка) и неврологични симптоми (безсъние, тревожност). Най-честите сериозни нежелани реакции са цитопении, инфузионни реакции и имunosупресия/инфекции.

Нежелани реакции при пациенти с лечение от първа линия

Данните за безопасността при пациенти с лечение от първа линия с B-CLL са базирани на нежеланите реакции, възникнали по време на проучване с 147 пациента, включени в рандомизирано, контролирано проучване на MabCampath като самостоятелен препарат, прилаган в доза от 30 mg интравенозно три пъти седмично за период до 12 седмици, включително периода на увеличаване на дозата. При около 97% от пациенти с лечение от първа линия се проявяват нежелани реакции; най-често съобщаваните реакции при пациенти с лечение от първа линия се проявяват обикновено през първата седмица на лечение.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции, наблюдавани по време на лечението или до 30 дни след завършване на лечението с MabCampath, са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Цитомегаловирусна виремия Цитомегаловирусна инфекция	Пневмония Бронхит Фарингит Орална кандидоза	Сепсис Стафилококова бактеремия Туберкулоза Бронхопневмония Херпес офталмикус Бета-хемолитична стрептококова инфекция Кандидоза Генитална кандидоза Инфекция на пикочните пътища Цистит Трихофития по тялото Назофарингит Ринит
Нарушения на кръвта и лимфната система		Фебрилна неутропения Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Анемия	Агранулоцитоза Лимфопения Лимфаденопатия Епистаксис
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Намаляване на телното	Тумор-лизис синдром Хипергликемия Намаляване на общия белтък Анорексия
Психични нарушения		Безпокойство	
Нарушения на нервната система		Синкоп Замайване Тремор Парестезия Хипоестезия Главоболие	Вертиго
Нарушения на очите			Конюнктивит
Сърдечни нарушения		Цианоза Брадикардия Тахикардия Синусова тахикардия	Сърдечен арест Инфаркт на миокарда Ангина пекторис Предсърдно мъждене Надкамерна аритмия Синусова брадикардия Надкамерни екстрасистоли

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Съдови нарушения	Хипотония	Хипертония	Ортостатична хипотония Топли вълни Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм Диспнея	Хипоксия Плеврален излив Дисфония Ринорея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Коремна болка	Илеус Орален дискомфорт Стомашен дискомфорт Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария Обрив	Алергичен дерматит Пруритус Хиперхидроза Еритем	Обрив със сърбеж Макуларен обрив Еритематозен обрив Дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия Мускулно-скелетна болка Болка в гърба	Костна болка Артралгия Мускулно-скелетна гръдна болка Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Намаляване на отделената урина Дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска Студени тръпки	Умора Астения	Възпаление на лигавиците Еритем на мястото на инфузията Локализиран оток Оток на мястото на инфузията Неразположение

Съобщавани са остри инфузионни реакции, включващи треска, студени тръпки, гадене, повръщане, хипотония, умора, обрив, уртикария, задух, главоболие, сърбеж и диария. По-голямата част от тези реакции са със слаба до умерена сериозност. Остри инфузионни реакции обикновено се появяват през първата седмица на лечението и значително отслабват след това. Инфузионни реакции със степен 3 и 4 се нечести след първата седмица на лечение.

Нежелани реакции при вече лекувани пациенти

Данните за безопасността при вече лекувани пациенти с B-CLL са базирани на 149 пациенти, включени в еднораменни проучвания на MabCampath (проучвания 1, 2 и 3). Може да се очаква при повече от 80% от вече лекуваните пациенти да се получат нежелани реакции; най-често съобщаваните реакции обикновено се проявяват през първата седмица на лечение.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфекции	Сепсис Пневмония Херпес симплекс	Цитомегаловирусна инфекция Инфекция с <i>Pneumocystis</i> <i>jirouvesi</i> Пневмонит Гъбична инфекция Кандидоза Херпес зостер Абсцес Инфекция на пикочните пътища Синуит Бронхит Инфекция на горния респираторен тракт Фарингит Инфекция	Бактериална инфекция Вирусна инфекция Гъбичен дерматит Ларингит Ринит Онихомикоза
Неоплазми- доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Лимфо-подобни нарушения
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения Тромбоцитопения Анемия	Фебрилна неутропения Панцитопения Левкопения Лимфопения Пурпура	Косто-мозъчна аплазия Дисеминирана интраваскуларна коагулация Хемолитична анемия, Намаление на хаптоглобин Потискане на костния мозък Епистаксис Кървене от венците Отклонения в хематологичните изследвания
Нарушения на имунната система			Алергични реакции Тежки анафилактични и други реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Хипонатриемия Хипокалциемия Намаляване на телното Дехидратация Жажда	Хипокалиемия Влошаване на захарния диабет

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Психични нарушения		Объркване Безпокойство Депресия Сомнолентност Безсъние	Деперсонализация Личностни промени Патологично мислене Импотентност Нервност
Нарушения на нервната система	Главоболие	Вертиго Замайване Тремор Парестезия Хипоестезия Хиперкинезия Загуба на вкуса	Синкоп Неправилна походка Дистония Хиперестезия Невропатия Перверзен вкус
Нарушения на окото		Конюнктивит	Ендофталмит
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота Тинитус
Сърдечни нарушения		Палпитации Тахикардия	Сърдечен арест Инфаркт на миокарда Предсърдно мъждене Надкамерна тахикардия Аритмия Брадикардия Отклонения в ЕКГ
Съдови нарушения	Хипотония	Хипертония Вазоспазъм Зачервяване	Периферна исхемия
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Хипоксия Хемоптиза Бронхоспазъм Кашлица	Стридор Стягане в гърлото Белодробна инфилтрация Плеврален излив Отслабен дихателен тон Респираторни нарушения
Стомашно- чревни нарушения	Повръщане Гадене Диария	Стомашно-чревна хеморагия Улцерозен стоматит Стоматит Коремна болка Диспепсия Запек Метеоризъм	Гастроентерит Язви по езика Гингивит Хълцане Оригване Сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения		Абнормна чернодробна функция	

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж Уртикария Обрив Хиперхидроза	Булозен обрив Еритематозен обрив	Макуло-папулозен обрив Нарушение на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия Скелетна болка Болка в гърба	Болка в крака Повишен тонус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия Инконтиненция на урина Намалено уриноотделяне Полиурия Отклонения в бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Втрисане Треска Умора	Болка в гърдите Грипоподобни симптоми Мукозит Орален едем Едем Астения Неразположение Усещане за температурни промени Реакция на мястото на инфузията Болка	Белодробен едем Периферен едем Периорбитален едем Лигавично разязвяване Посиняване на мястото на инфузията Дерматит на мястото на инфузията Болка на мястото на инфузията

Нежелани реакции от постмаркетинговото наблюдение

Инфузионни реакции: Наблюдават се тежки и в някои случаи реакции с фатални последици, включително бронхоспазм, хипоксия, синкоп, белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром (ARDS), респираторен арест, инфаркт на миокарда, аритмия, остра сърдечна недостатъчност и кардиален арест. Тежки анафилактични и реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок и ангиоедем, са съобщавани нечесто при приложение на MabCampath. Тези симптоми могат да бъдат потиснати или облекчени, ако се прилага премедикация и постепенно повишаване на дозата (вж. точка 4.4).

Инфекции и инфестации: Тежки и понякога фатални вирусни (като adenovirus, parainfluenza, хепатит В, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)), бактериални (включително туберкулоза и атипични микобактериозии, noscardiosis), протозойни (напр. toxoplasma gondii) и гъбични (напр. риноцеребрална мукормикоза) инфекции, включително тези поради реактивиране на латентни инфекции, са регистрирани в хода на пост-маркетинговото наблюдение. Препоръчаното противоифекционно профилактично лечение има ефект по отношение

намаляване риска от РСР и херпесни инфекции (вж. точка 4.4).

Съобщава се за EBV-свързани лимфопролиферативни нарушения, които в някои случаи са били фатални.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Съобщава се за реакции на тежко кървене.

Нарушения на имунната система: Съобщава се за тежки автоимунни състояния, в някои случаи с фатални последици, които включват автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, апластична анемия, Guillain Barre синдром и хроничната му форма, хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия. Наблюдава се също положителен тест на Coombs. Съобщава се също за Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (TAGVHD).

Нарушения на метаболизма и храненето: Съобщава се за тумор-лизис синдром с фатален изход.

Нарушения на нервната система: Наблюдавана е интракраниална хеморагия с фатален изход при пациенти с тромбоцитопения.

Сърдечни нарушения: Съобщава се за конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия и намаляване на фракцията на изтласкване при пациенти на предхождаща терапия с потенциални кардиотоксични вещества.

4.9 Предозиране

Пациенти са получавали многократно единични дози до 240 mg MabCampath. Честотата на нежеланите реакции от 3 или 4 степен, като треска, хипотония и анемия, при тези пациенти е по-висока. Не е известен специфичен антидот на MabCampath. Лечението включва прекратяване на лечението с MabCampath и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC04.

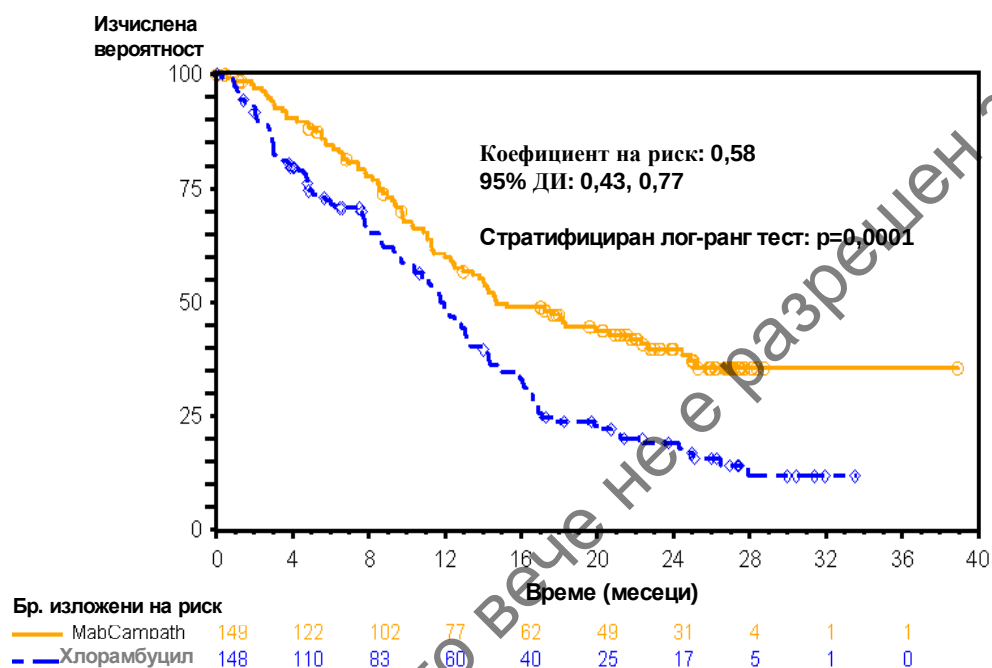
Алемтузумаб е получено с методите на генното инженерство хуманизирано IgG1 kappa моноклонално антитяло, специфично за 21-28 kD лимфоцитния повърхностен гликопротеин (CD52), експресиран основно върху повърхността на нормални и малигнени периферни В и Т лимфоцитни клетки. Алемтузумаб се получава при добавяне на шест комплемент-определящи региона от IgG2a мише моноклонално антитяло в човешка IgG1 имуноглобулинова молекула.

Алемтузумаб причинява лизиране на лимфоцитите като се свързва към CD52, един силно експресиран, немодулиращ антиген, който се намира върху повърхността на практически всички В и Т лимфоцитни клетки, както и върху моноцити, тимоцити и макрофаги. Антитялото медира лизирането на лимфоцитите чрез фиксиране на комплемента и антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност. Антигенът се открива и върху малък процент (< 5%) гранулоцити, но не върху еритроцити и тромбоцити. Алемтузумаб не уврежда хемопоеичните стволови клетки или прогениторните клетките.

Лечение от първа линия на пациенти с B-CLL

Безопасността и ефикасността на MabCampath са определени при фаза 3, открито, рандомизирано, сравнително изпитване на лечение от първа линия (без предходно лечение) с В-CLL стадий IV по Rai, при които се налага лечение (проучване 4). Беше доказано превъзходството на MabCampath спрямо хлорамбуцил според измереното чрез първичната крайна точка на преживяемост без прогресия (PFS) (вж. фигура 1).

Фигура 1: Преживяемост без прогресиране при първа линия проучване (по терапевтична група)



Вторичните цели включваха степента на пълен отговор (CR) и общ отговор (CR или частичен отговор) чрез използване на критериите на Работна група към Националния институт по рака от 1996 (1996 NCIWG), продължителността на отговора, време до алтернативно лечение и безопасността при двете терапевтични рамена.

Обобщение на популацията с лечение от първа линия и резултати

	Независима оценка на степента и продължителността на отговора		
	MabCampath n=149	Хлорамбуцил n=148	P стойност
Медиана на възрастта (години)	59	60	Неприложимо
Заболяване стадий III/IV по Rai	33,6%	33,1%	Неприложимо
Степен на общ отговор	83,2%	55,4%	<0,0001*
Пълен отговор	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-отрицателни****	7,4%	0,0%	0,0003*
Частичен отговор	59,1%	53,4%	Неприложимо
Продължителност на отговора**, CR или PR (месеци) К-М медиана (95% доверителен интервал)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Неприложимо
Време до алтернативно лечение (месеци) К-М медиана (95% доверителен интервал)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***

*Хи квадрат тест на Пийрсън или Точен тест

** Продължителност на най-добрия отговор

*** лог-ранг тест, стратифициран по Rai група (стадий I-II с/у III-IV)

**** чрез 4-цветна флуоцитометрия

Цитогенетични анализи при пациенти с В-CLL с лечение от първа линия:

Цитогенетичният профил на В-CLL все по-широко се приема като средство, което предоставя важна прогностична информация и може да предвиди отговора към определени терапии. При пациентите с първа линия на лечение (n=282), за които имаше изходни цитогенетични данни (FISH) при проучване 4, бяха открити хромозомни аберации при 82%, докато нормален кариотип беше открит при 18%. Хромозомните аберации бяха категоризирани по йерархичния модел на Döhner. При първа линия на лечение пациентите, лекувани или с MabCampath, или с хлорамбуцил, имаше 21 пациенти със 17p делеция, 54 пациенти с 11q делеция, 34 пациенти с тризомия 12, 51 пациенти с нормален кариотип и 67 пациенти с единична 13q делеция.

Степента на общия отговор (ORR) беше по-голяма при пациенти с 11q делеция (87% с/у 29%; $p < 0,0001$) или единична 13q делеция (91% с/у 62%; $p = 0,0087$), лекувани с MabCampath, в сравнение с хлорамбуцил. Тенденция към подобряване на ORR беше наблюдавана при пациенти с 17p делеция, лекувани с MabCampath (64% с/у 20%; $p = 0,0805$). Пълните ремисии също бяха повече при пациенти с единична 13q делеция, лекувани с MabCampath (27% с/у 0%; $p = 0,0009$). Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) беше по-голяма при пациенти с единична 13q делеция, лекувани с MabCampath (24,4 с/у 13,0 месеца; $p = 0,0170$, стратифицирани по стадий по Rai). Тенденция към подобряване на PFS беше наблюдавана при пациенти с 17p делеция, тризомия 12 и нормален кариотип, които не достигнаха значимост поради малък размер на извадката.

Оценка на CMV чрез PCR:

При рандомизирано, контролирано изпитване при пациенти с лечение от първа линия (проучване 4), пациентите в рамото с MabCampath бяха изследвани ежеседмично за CMV чрез

PCR (полимеразна верижна реакция) тест от началото до завършване на лечението и на всеки 2 седмици през първите 2 месеца след лечението. При това проучване асимптоматични, положителни само от PCR за CMV бяха докладвани 77/147 (52,4%) от пациентите, лекувани с MabCampath. Симптоматична CMV инфекция беше докладвана по-рядко при 23/147 пациенти, лекувани с MabCampath (16%). В рамките с MabCampath 36/77 (46,8%) от пациентите асимптоматични, и положителни от PCR за CMV получиха противовирусна терапия и при 47/77 (61%) от тези пациенти терапията с MabCampath беше прекъсната. Наличието на асимптоматична и положителна от PCR инфекция за CMV или, симптоматична положителна от PCR инфекция за CMV по време на лечението с MabCampath нямаше измеримо влияние върху преживяемостта без прогресия (PFS).

Вече лекувани пациенти с B-CLL:

Определянето на ефикасността на MabCampath се базира на общия отговор и честотата на преживяемост. Данните от три неконтролирани B-CLL проучвания са обобщени на таблицата по-долу:

Параметри за ефикасност	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Брой пациенти	93	32	24
Диагностична група	Пациенти с B-CLL, които са получавали алкилиращо средство и не са имали успех с флударабин	Пациенти с B-CLL, които не са отговорили или са с нов пристъп след лечение с конвенционална химиотерапия	Пациенти с B-CLL (плюс PLL), които не са отговорили или са с нов пристъп след лечение с флударабин
Медиана на възрастта (години)	66	57	62
Характеристика на заболяването (%)			
Rai стадий III/IV	76	72	71
В симптоми	42	31	21
Предхождащо лечение (%):			
Алкилиращи средства	100	100	92
Флударабин	100	34	100
Брой предхождащи схеми (диапазон)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Начална схема на дозиране	Постепенно повишаване от 3 до 10 до 30 mg	Постепенно повишаване от 10 до 30 mg	Постепенно повишаване от 10 до 30 mg
Последна схема на дозиране	30 mg i.v. 3 x седмично	30 mg i.v. 3 x седмично	30 mg i.v. 3 x седмично
Обща честота на отговор (%) (95% доверителен интервал)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Пълен отговор	2	0	0
Частичен отговор	31	21	29
Медиана на продължителност на отговора (месеци) (95% доверителен интервал)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Медиана на времето до отговор (месеци) (95% доверителен интервал)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)

Параметри за ефикасност	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Преживяемост без прогресия на болестта (месеци) (95% доверителен интервал)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Преживяемост (месеци): (95% доверителен интервал) Всичко пациенти Отговорили	16 (12-22) 33 (26-NR)	26 (12-44) 44 (28-NR)	28 (7-33) 36 (19-NR)

NR = не е достигнато

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката е определена при неприлагали MabCampath пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-CLL), които са провели неуспешно предходно лечение с пуринови аналози. MabCampath се прилага като 2- часова венозна инфузия, в препоръчаната схема на дозиране, като се започва с 3 mg и дозата се повишава до 30 mg 3 пъти седмично, до 12 седмици. Фармакокинетиката на MabCampath следва 2-компартиментен модел и показва нелинейната елиминационна кинетика. След последната доза от 30 mg, медианата на обема на разпределение в стационарно състояние е 0,15 l/kg (граници: 0,1 - 0,4 l/kg), което показва, че разпределението е основно в екстрацелуларната течност и плазмата. При повторно приложение системният клирънс спада поради намаления рецепторно-медиран клирънс (т.е. загуба на CD52 рецептори в периферията). При многократно приложение и последващо акумулиране на плазмената концентрация, скоростта на елиминиране достига кинетичен модел от нулев тип. Поради това, полуживотът е 8 часа (граници: 2-32 часа) след първата доза от 30 mg и 6 дни (граници: 1-14 дни) след последната доза от 30 mg. Концентрациите в стационарно състояние се постигат след около 6 седмици приложение. Няма видима разлика във фармакокинетиката при мъже и жени, както не се наблюдава и някакъв ефект на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничната оценка на алемтузумаб при животни е ограничена върху маймуни *cynomolgus* поради липсата на експресия на CD52 антиген при останалите видове, различни от примати.

При този вид най-често наблюдаваният нежелан ефект свързан с лечението е лимфоцитопения. Леко кумулативен ефект върху степента на лимфоцитно изчерпване се наблюдава в проучванията с многократно дозиране в сравнение с проучванията с еднократна доза. Лимфоцитното изчерпване бързо се преодолява след прекратяване на терапията. Наблюдава се обратима неутропения след ежедневно интравенозно или подкожно инжектиране на доза в продължение на 30 дни, но не и при еднократно прилагане или ежедневно прилагане в продължение на 14 дни. Хистопатологичните резултати от проби на костен мозък не показват значителна промяна, съпътстваща лечението. Еднократните интравенозни дози от 10 и 30 mg/kg дават средно тежка до тежка, свързана с дозата хипотония, съпроводена с лека тахикардия.

Свързване с Fab региона на MabCampath е наблюдавано в лимфоидните тъкани и мононуклеарната фагоцитна система. Значимо свързване с Fab региона се наблюдава също в мъжката репродуктивна система (епидидимис, сперма, семенни каналчета) и в кожата.

Нито един от останалите резултати от проведените проучвания за токсичност не дава информация, която би имала значение за приложението на продукта в клинични условия.

Не са провеждани краткотрайни или продължителни проучвания с животни за оценка на карциногенния и мутагенен потенциал на MabCampath.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Полисорбат 80
Калиев хлорид
Калиев дихидроген фосфат
Натриев хлорид
Динатриев хидроген фосфат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Няма данни за несъвместимост с други лекарствени продукти. Въпреки това не трябва да се добавят други лекарствени продукти към MabCampath инфузията или да се извършва едновременна инфузия през същия венозен път.

6.3 Срок на годност

Неотворена ампула: 3 години.

Приготвен разтвор: MabCampath не съдържа антиминобен консервант. MabCampath трябва да се използва до 8 часа след разреждане. Разтворът може да се съхранява при температура 15°C-30°C или в хладилник. Това е допустимо само, ако приготвянето на разтвора става при стриктно асептични условия и разтворът се пази от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условия на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Ампули от прозрачно стъкло тип I, съдържащи 3 ml концентрат.
Вид на опаковката: картонена кутия с 3 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съдържанието на ампулата трябва да бъде проверено преди прилагането за наличие на частици или промяна в цвета. При наличие на частици или оцветяване на разтвора ампулата не трябва да се използва.

MabCampath не съдържа антиминобни консерванти, поради което се препоръчва MabCampath да се приготвя за интравенозна инфузия като се използва асептична техника и разрежданият

инфузионен разтвор да се прилага до 8 часа след приготвянето, защитен от светлина. Необходимото количество от съдържанието на ампулата трябва да се прибави през стерилен, с ниско протеинно свързване, 5 µm филтър, който не отделя влакна към 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкозен (5%) инфузионен разтвор. Инфузионният сак трябва леко да се обърне няколко пъти за пълно смесване на разтвора. Трябва да се полагат специални грижи за осигуряване на стерилността на приготвения разтвор, тъй като той не съдържа антимикробни консерванти.

Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath инфузионен разтвор или да се вливат едновременно през един и същ венозен път (вж. точка 4.5).

При приготвяне и работа с разтвора MabCampath трябва да се действа внимателно. Препоръчва се използване на ръкавици от латекс и предпазни очила, за да се предотврати контакт при счупване по невнимание на ампулата или други случаи на инцидентно разсипване на съдържанието ѝ. Жени, които са бременни или се опитват да забременеят, не трябва да работят с MabCampath.

Трябва да се спазват процедурите за правилно приготвяне и унищожаване. Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe BV
Gooiter 10
1411 DD Naarden
Холандия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/193/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 06/07/2001
Дата на последно подновяване: 10/07/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabCampath 30 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml съдържа 30 mg алемтузумаб (*Alemtuzumab*)

Всеки флакон съдържа 30 mg алемтузумаб

Алемтузумаб е получено с методите на генното инженерство хуманизирано IgG1 kappa моноклонално антитяло, специфично за 21-28 kD лимфоцитен повърхностен гликопротеин (CD52). Антитялото се получава от култура клетъчна суспензия от бозайник (яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Безцветен до бледожълт концентрат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MabCampath е показан за лечение на пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-CLL), при които комбинирана химиотерапия с флударабин не е подходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

MabCampath трябва да се прилага под контрола на лекар с опит в провеждането на противотуморна терапия.

Дозировка

През първата седмица от лечението MabCampath трябва да се прилага в нарастващи дози: 3 mg на първия ден, 10 mg на втория ден и 30 mg на третия ден при положение, че всяка доза се понася добре. След това се препоръчва доза от 30 mg дневно, прилагана три пъти седмично през ден до максимално 12 седмици.

При повечето пациенти повишаването на дозата до 30 mg може да бъде постигнато за период от 3-7 дни. В същото време, ако се развият остри средно тежки до тежки нежелани реакции, като хипотензия, тръпки, повишена температура, задух, втрисане, обрив и бронхоспазъм (някои от които може да се дължат на освобождаването на цитокини) при нива на дозата от 3 mg или 10 mg, тези дози трябва да бъдат повтаряни ежедневно, докато се понасят добре преди да се направи опит за по-нататъшно повишение на дозата (вж. точка 4.4).

Средната продължителност на лечението беше 11,7 седмици при първа линия пациенти и 8,0 седмици при вече лекувани пациенти.

След като при пациента са изпълнени всички лабораторни и клинични критерии за пълен отговор, лечението с MabCampath следва да се преустанови и пациентът да бъде поставен под наблюдение. Ако състоянието на пациента се подобри (т.е. бъде постигнат частичен отговор или стабилизиране на състоянието) и след това достигне плато без по-нататъшно подобрене в продължение на 4 и повече седмици, лечението с MabCampath трябва да се прекрати и пациентът да бъде поставен под наблюдение. Ако има данни за прогресиране на заболяването лечението следва да бъде преустановено.

Едновременно прилагани лекарствени продукти

Премедикация

Пациентите трябва да получат премедикация с перорални или интравенозни стероиди, подходящ антихистаминов продукт и аналгетик 30-60 минути преди всяка инфузия на MabCampath по време на всяко повишаване на дозата и след това според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Профилактика с антибиотици

Антибиотици и противовирусни продукти следва да се прилагат рутинно на всички пациенти както по време, така и след лечението (вж. точка 4.4).

Указания за промяна на дозировката

Няма препоръчвани модификации на дозата за тежка лимфопения, като се има предвид механизма на действие на MabCampath.

В случай на сериозна инфекция или тежка хематологична токсичност, MabCampath трябва да се прекъсне до отзвучаване на събитието. При пациенти с ниво на тромбоцитите под 25,000/ μ l или абсолютен неутрофилен брой (ANC) под 250/ μ l препоръчително е лечението с MabCampath да се прекъсне. Терапията с MabCampath може да се възобнови след преодоляване на инфекцията или токсичността. Приложението на MabCampath трябва окончателно да се преустанови, ако се появят автоимунна анемия или автоимунна тромбоцитопения. Таблицата по-долу отразява препоръчителните мерки за промяна на дозата при поява на хематологична токсичност по време на терапия:

<u>Хематологични стойности</u>	<u>Промяна на дозата*</u>
ANC < 250/ μ l и/или тромбоцити $\leq$ 25 000/ μ l	
Първа проява	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 30 mg, когато ANC $\geq$ 500/ μ l и тромбоцити $\geq$ 50 000/ μ l.
Втора проява	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 10 mg, когато ANC $\geq$ 500/ μ l и тромбоцити $\geq$ 50 000/ μ l.
Трета проява	Преустановете лечението с MabCampath.
$\geq$ 50% спад от изходната стойност при пациенти, които започват лечение с изходен ANC $\leq$ 250/ μ l и/или изходен брой на тромбоцитите $\leq$ 25 000/ μ l	

Първа проява	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 30 mg до връщане на изходната(ите) стойност(и).
Втора проява	Спрете лечението с MabCampath. Възобновете MabCampath с 10 mg до връщане на изходната(ите) стойност(и).
Трета проява	Преустановете лечението с MabCampath.

* Ако времето на спиране между дозите е ≥ 7 дни, започнете лечението с MabCampath 3 mg и повишете до 10 mg, след което до 30 mg според поносимостта.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

Препоръките са като при възрастни. Пациентите трябва да бъдат под непрекъснат контрол (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане:

Не са провеждани проучвания

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MabCampath при деца на възраст до 17 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Разтворът на MabCampath трябва да се приготви според инструкциите, дадени в точка 6.6. Всички дози трябва да се прилагат през интравенозна инфузия в продължение на около 2 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към алемтузумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества;
- Активна системна инфекция;
- HIV;
- Активно вторично злокачествено заболяване;
- Бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Острите нежелани реакции, които могат да се развият при началното повишаване на дозата, някои от които могат да се дължат на освобождаването на цитокини, включват хипотензия, втрисане/тръпки, повишена температура, задух и обриви. Допълнителните реакции включват гадене, уртикария, повръщане, умора, диспнея, главоболие, пруритус, диария и бронхоспазм. Честотата на инфузионните реакции е най-висока през първата седмица от лечението и намалява през втората или третата седмица от лечението при пациенти, лекувани с MabCampath, както като терапия от първа линия, така и при вече лекувани пациенти.

Ако тези прояви са умерени до тежки, тогава дозата трябва да продължи да бъде прилагана без

промяна преди всяко ново повишаване, при провеждане на подходяща премедикация, докато всяка доза се понася добре. Ако лечението с MabCampath се спре за повече от 7 дни, то трябва да започне отново с постепенно повишаване на дозата.

При пациенти, провеждащи лечение с MabCampath, са наблюдавани случаи на преходна хипотензия. Внимателно следва да се провежда лечението при пациенти с исхемична болест на сърцето, стенокардия и/или при пациенти, приемащи антихипертензивен лекарствен продукт. Наблюдавани са случаи на инфаркт на миокарда и сърдечен арест свързани с инфузията на MabCampath при тази група пациенти.

Необходима е оценка и продължителен контрол на сърдечната дейност (вкл. ехокардиография, сърдечна честота и телесно тегло) при пациенти на предхождаща терапия с потенциални кардиотоксични вещества.

Препоръчва се при пациентите да се провежда премедикация с орално или венозно приложени стероиди 30-60 минути преди всяка инфузия на MabCampath, при повишаване на дозата и според клиничните показания. Стероидите могат да бъдат прекратени при необходимост, след като се достигне повишаване на дозата. Освен това може да се прилага орално антихистаминов продукт, напр. дифенхидрамин 50 mg и аналгетик, напр. парацетамол 500 mg. В случай, че острата инфузионна реакция персистира, времето на инфузия може да бъде удължено до 8 часа след приготвяне на разтвора MabCampath.

Силно изразено намаляване броя на лимфоцитите, един очакван фармакологичен ефект на MabCampath, неминуемо се проявява и може да бъде продължителен. Броят на CD4 и CD8 T-клетките започва да се повишава след 8-12 седмици от започване на лечението и възстановяването продължава няколко месеца след преустановяване на лечението. При пациенти, получаващи MabCampath като лечение от първа линия, възстановяването на броя на CD4+ до ≥ 200 клетки/ μl се случва 6 месеца след лечението, но 2 месеца след лечението средният брой е 183 клетки/ μl . При вече лекувани пациенти, получаващи MabCampath, средният период от време за постигане на ниво от 200 клетки/ μl е 2 месеца след последната инфузия с MabCampath, но може да са необходими повече от 12 месеца за достигане на нивата преди лечението. Това може да предразполага пациентите към опортюнистични инфекции. Силно се препоръчва провеждането на противоинфекциозна профилактика (напр. триметоприм/сулфаметоксазол 1 таблета два пъти дневно, 3 пъти седмично или други продукти срещу *Pneumocystis jiroveci* пневмония (PCP) и ефикасни перорални противохерпесни продукти като фамцикловир 250 mg два пъти дневно), като започне по време на лечението и продължи минимум 2 месеца след преустановяване на лечението с MabCampath, докато броят на CD4+ не се възстанови до 200 клетки/ μl или повече – което от двете настъпи по-късно.

Може да съществува потенциално повишен риск от свързани с инфекции усложнения след лечение с полихимиотерапия или с биологични агенти.

Поради потенциала на Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (TAGVHD) се препоръчва пациентите, които са били лекувани с MabCampath, да получават облъчени кръвни продукти.

Асимптоматичната, с положителни резултати от лабораторни изследвания цитомегаловирусна (CMV) вирусемия не трябва непременно да се счита за сериозна инфекция, изискваща прекъсване на лечението. Трябва да се извършват непрекъснати клинични оценки за симптоматична CMV инфекция по време на лечението с MabCampath и най-малко 2 месеца след завършването му.

Преходна неутропения от 3 или 4 степен се появява много често между 5-8 седмица след започване на лечението. Преходна тромбоцитопения степен 3 или 4 се появява често през първите 2 седмици от лечението и след това отзвучава при повечето пациенти. Поради това се препоръчва мониториране на кръвните показатели на пациентите. Ако се развие тежка хематологична

токсичност, лечението с MabCampath трябва да бъде прекъснато до отзвучаване на събитието. Лечението може да бъде започнато отново след отзвучаване на хематологичната токсичност (вж. точка 4.2). Приложението на MabCampath трябва окончателно да се преустанови, ако се появят автоимунна анемия или автоимунна тромбоцитопения.

При пациенти на MabCampath следва редовно да се проследяват кръвната картина и броя тромбоцити, като тези изследвания са по-чести при пациенти с развита цитопения.

Не се препоръчва да се проследява редовно и системно експресирането на CD52 като рутинна клинична практика. Но когато се започва отново лечение с продукта, би било редно да се потвърди наличието на експресия на CD52. В данните, получени от първа линия пациенти, лекувани с MabCampath, не е наблюдавано изчезване на експресията на CD52 около времето на прогресия на заболяването или смърт.

Пациентите могат да проявят алергични реакции или реакции на свръхчувствителност към MabCampath и към миши или химерни моноклонални антитела.

Необходимо е наличие на лекарствени продукти за приложение при реакции на свръхчувствителност, както и подготовка за предприемане на спешни мерки в случай на такава реакция по време на приложението (вж. точка 4.2).

Мъже и жени в детеродна възраст следва да вземат ефикасни контрацептивни мерки по време на лечението и 6 месеца след прекратяване на лечението с MabCampath (вж точки 4.6 и 5.3).

Няма проучвания, при които специфично да е проследяван ефекта на възрастта върху действието и токсичността на MabCampath. По принцип пациентите в напреднала възраст (над 65 години) по-слабо понасят цитотоксичното лечение в сравнение с по-млади пациенти. Тъй като CLL се развива често в тази възрастова група, тези пациенти трябва да са под непрекъснат контрол (вж. точка 4.2). При проучванията с първа линия пациенти и вече лекувани пациенти не са наблюдавани видими разлики в безопасността и ефикасността, свързани с възрастта, но размерите на базите данни са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официално проучвания върху лекарствени взаимодействия по отношение на MabCampath, не са известни клинично значими взаимодействия на MabCampath с други лекарствени продукти. Тъй като MabCampath е рекомбинантен хуманизиран протеин, не се очаква P450-медирано взаимодействие лекарство-лекарство. Независимо от това се препоръчва MabCampath да не се прилага 3 седмици преди или след друг химиотерапевтичен продукт.

Независимо че няма проучвания, препоръчва се на пациентите да не се прилагат живи противовирусни ваксини по време и не по-малко от 12 месеца след лечение с MabCampath. Възможността да се генерира първичен или анамнестичен хуморален отговор към някоя от ваксините не е била проучвана.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

MabCampath е противопоказан по време на бременност. Известно е, че човешки IgG преминават през плацентарната бариера; MabCampath може да премине през плацентарната бариера и с това да намали В и Т лимфоцитите в плода. Не са провеждани репродуктивни проучванията с MabCampath при животни. Не е известно дали MabCampath може да увреди плода при прилагане

на бременни жени.

Мъже и жени в детеродна възраст следва да вземат ефикасни противозачатъчни мерки по време на лечението и 6 месеца след лечението с MabCampath (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали MabCampath се екскретира в кърмата при хора. При лечение кърменето следва да се преустанови както по време на лечението, така и за не по-малко от 4 седмици след прекратяване на лечението с MabCampath.

Фертилитет

Няма дефинитивни данни от проучвания върху MabCampath, при които да е изследван ефектът му върху фертилитета. Не е известно дали MabCampath може да повлияе върху репродуктивната способност при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта на този продукт върху способността за шофиране и работа с машини. Същевременно трябва да се подхожда внимателно, тъй като има съобщения за объркване и сомнолентност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблиците по-долу са представени нежеланите реакции по системно-органните класове на MedDRA (MedDRA SOCs). Честотата е базирана на данни от клинични изпитвания. Използван е най-подходящият термин на MedDRA за описание на дадена реакция и нейните симптоми и свързаните състояния.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). Няма налична информация за случаи, които се проявяват с по-ниска честота, поради броя на проучените пациенти ($n=149$). Случаите, представени в колоната „неизвестни“ са съобщавани по време на пост-маркетингови проучвания; $n=147$ за първа линия лекувани пациенти и $n=149$ за вече лекувани пациенти.

Най-честите нежелани реакции при MabCampath са: инфузионни реакции (фебрилитет, втрисане, хипотония, уртикария; гадене, обрив, тахикардия, диспнея), цитопении (неутропения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия), инфекции (CMV вирусемия, цитомегаловирусна инфекция, други инфекции), стомашно-чревни симптоми (гадене, емеzis, коремна болка) и неврологични симптоми (безсъние, тревожност). Най-честите сериозни нежелани реакции са цитопении, инфузионни реакции и имуносупресия/инфекции.

Нежелани реакции при първа линия пациенти

Данните за безопасността при първа линия пациенти с B-CLL са базирани на нежеланите реакции, възникнали по време на проучване с 147 пациента, включени в рандомизирано, контролирано проучване на MabCampath като самостоятелен препарат, прилаган в доза от 30 mg интравенозно три пъти седмично за период до 12 седмици, включително периода на увеличаване на дозата. При около 97% от пациентите първа линия се проявяват нежелани реакции; най-често съобщаваните реакции при пациенти първа линия се проявяват обикновено през първата седмица на лечение.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции, наблюдавани по време на лечението или до 30 дни след завършване на лечението с MabCampath, са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Цитомегаловирусна виремия	Пневмония	Сепсис
	Цитомегаловирусна инфекция	Бронхит	Стафилококова бактеремия
		Фарингит	Туберкулоза
		Орална кандидоза	Бронхопневмония
			Херпес офталмикус
			Бета-хемолитична стрептококова инфекция
			Кандидоза
			Ренитална кандидоза
			Инфекция на пикочните пътища
			Цистит
			Трихофития по тялото
			Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система			Ринит
		Фебрилна неутропения	Агранулоцитоза
		Неутропения	Лимфопения
		Левкопения	Лимфаденопатия
		Тромбоцитопения	Епистаксис
Нарушения на имунната система		Анемия	
			Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Свръхчувствителност
		Намаляване на телното	Синдром на туморна лиза
			Хипергликемия
			Намаляване на общия белтък
Психични нарушения			Анорексия
Нарушения на нервната система		Безпокойство	
		Синкоп	Вертиго
		Замайване	
		Тремор	
		Парестезия	
		Хипоестезия	
Нарушения на очите		Главоболие	
			Конюнктивит
Сърдечни нарушения		Цианоза	Сърдечен арест
		Брадикардия	Инфаркт на миокарда
		Тахикардия	Ангина пекторис
		Синусова тахикардия	Предсърдно мъждене

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
			Надкамерна аритмия
			Синусова брадикардия
			Надкамерни екстрасистоли
Съдови нарушения	Хипотония	Хипертония	Ортостатична хипотония
			Топли вълни
			Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазм	Хипоксия
		Диспнея	Плеврален излив
			Дисфония
			Ринорея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	Илеус
		Коремна болка	Орален дискомфорт
			Стомашен дискомфорт
			Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария	Алергичен дерматит	Обрив със сърбеж
	Обрив	Пруритус	Макуларен обрив
		Хиперхидроза	Еритематозен обрив
		Еритем	Дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия	Костна болка
		Мускулно-скелетна болка	Артралгия
		Болка в гърба	Мускулно-скелетна гръдна болка
			Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Намаляване на отделената урина
			Дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска	Умора	Възпаление на лигавиците
	Втрисане	Астения	Еритем на мястото на инфузията
			Локализиран оток
			Оток на мястото на инфузията
			Неразположеност

Съобщавани са остри инфузионни реакции, включващи температура, сковаване, гадене, повръщане, хипотензия, отпадналост, обрив, уртикария, задух, главоболие, сърбеж и диария. По-голямата част от тези реакции са със слаба до умерена сериозност. Остри инфузионни реакции обикновено се появяват през първата седмица на лечението и значително отслабват след това. Инфузионни реакции със степен 3 и 4 се нечести след първата седмица на лечение.

Нежелани реакции при вече лекувани пациенти

Данните за безопасността при вече лекувани пациенти с В-CLL са базирани на 149 пациенти, включени в еднораменни проучвания на MabCampath (проучвания 1, 2 и 3). Може да се

очаква при повече от 80% от вече лекуваните пациенти да се получат нежелани реакции; най-често съобщаваните реакции обикновено се проявяват през първата седмица на лечение.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Сепсис	Цитомегаловирусна инфекция	Бактериална инфекция
	Пневмония	Инфекция с <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Вирусна инфекция
	Херпес симплекс	Пневмонит	Гъбичен дерматит
		Гъбична инфекция	Ларингит
		Кандидоза	Ринит
		Херпес зостер	Онихомикоза
		Абсцес	
		Инфекция на пикочните пътища	
		Синуит	
		Бронхит	
		Инфекция на горния респираторен тракт	
		Фарингит	
		Инфекция	
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Лимфофо-подобни нарушения
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения	Фебрилна неутропения	Костно-мозъчна аплазия
	Тромбоцитопения	Панцитопения	Дисеминирана интраваскуларна коагулация
	Анемия	Левкопения	Хемолитична анемия, Намаление на хемоглобин
		Лимфопения	Потискане на костния мозък
		Пурпура	Епистаксис
			Кървене от венците
			Абнормални хематологични изследвания
Нарушения на имунната система			Алергични реакции
			Тежки анафилактични и други реакции на свръхчувствителност
Нарушения на	Анорексия	Хипонатриемия	Хипокалиемия

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
метаболизма и храненето		Хипокалциемия	Влошаване на захарния диабет
		Намаляване на теллото	
		Дехидратация	
		Жажда	
Психични нарушения		Объркване	Деперсонализация
		Безпокойство	Личностни промени
		Депресия	Патологично мислене
		Сомнолентност	Импотентност
		Безсъние	Нервност
Нарушения на нервната система	Главоболие	Вертиго	Синкоп
		Замайване	Неправилна походка
		Тремор	Дистония
		Парестезия	Хиперестезия
		Хипоестезия	Невропатия
		Хиперкинезия	Промяна на вкуса
		Загуба на вкус	
Нарушения на окото		Конюнктивит	Ендофталмит
Нарушения на ухото и лабиринта			Глухота
			Тинитус
Сърдечни нарушения		Палпитации	Сърдечен арест
		Тахикардия	Инфаркт на миокарда
			Предсърдно мъждене
			Надкамерна тахикардия
			Аритмия
			Брадикардия
			Абнормно ЕКГ
Съдови нарушения	Хипотония	Хипертония	Периферна исхемия
		Вазоспазъм	
		Зачервяване	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Хипоксия	Стридор
		Хемоптиза	Стягане в гърлото
		Бронхоспазъм	Белодробна инфилтрация
		Кашлица	Плеврален излив
			Отслабен дихателен тон
			Респираторни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Стомашно-чревна хеморагия	Гастроентерит
	Гадене	Улцерозен стоматит	Язви по езика
	Диария	Стоматит	Гингивит
		Коремна болка	Хълцане
		Диспепсия	Оригване

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
		Запек	Сухота в устата
		Метеоризъм	
Хепато-билиарни нарушения		Абнормална чернодробна функция	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Булозен обрив	Макуло-папулозен обрив
	Уртикария	Еритематозен обрив	Нарушения на кожата
	Обрив		
	Хиперхидроза		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия	Болка в крака
		Миалгия	Повишен тонус
		Скелетна болка	
		Болка в гърба	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия
			Инконтиненция на урина
			Намалено уриноотделяне
			Полиурия
			Абнормална бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Втрисане	Болка в гърдите	Белодробен едем
	Треска	Грипоподобни симптоми	Периферен едем
	Умора	Мукозит	Периорбитален едем
		Орален едем	Лигавично разязвяване
		Едем	Посиняване на мястото на инфузията
		Астения	Дерматит на мястото на инфузията
		Неразположение	Болка на мястото на инфузията
		Усещане за температурна промяна	
		Реакция на мястото на инфузията	
		Болка	

Нежелани реакции от постмаркетингов опит

Инфузионни реакции: Наблюдават се тежки и в някои случаи реакции с фатални последици, включително бронхоспазъм, хипоксия, синкоп, белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром (ARDS), респираторен арест, инфаркт на миокарда, аритмия, остра сърдечна недостатъчност и кардиален арест. Тежки анафилактични и реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок и ангиоедем, са съобщавани при приложение на MabCampath. Тези симптоми могат да бъдат потиснати или облекчени, ако се прилага премедикация и постепенно повишаване на дозата (вж. точка 4.4).

Инфекции и инфестации: Тежки и понякога фатални вирусни (като adenovirus, parainfluenza, хепатит В, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)), бактериални (включително туберкулоза и атипични микобактериози, noscardiosis), протозойни (напр. toxoplasma gondii) и гъбични (напр. риноцеребрална мукормикоза) инфекции, включително тези поради реактивиране на латентни инфекции, са регистрирани в хода на пост-маркетингови проучвания. Препоръчаното противоифекциозно профилактично лечение има ефект по отношение намаляване риска от РСР и херпесни инфекции (вж. точка 4.4).

Съобщава се за EBV-свързани лимфопролиферативни нарушения, които в някои случаи са били фатални.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Съобщава се за реакции на тежко кървене.

Нарушения на имунната система: Съобщава се за тежки автоимунни състояния, в някои случаи с фатални последици, които включват автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, апластична анемия, Guillain Barre синдром и хроничната му форма, хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия. Наблюдава се също положителен тест на Coombs. Съобщава се също за Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (TAGVHD).

Нарушения на метаболизма и храненето: Съобщава се за синдром на туморно лизиране с фатален изход.

Нарушения на нервната система: Наблюдавана е интракраниална хеморагия с фатален изход при пациенти с тромбоцитопения.

Сърдечни нарушения: Съобщава се за конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия и намаляване на фракцията на изтласкване при пациенти на предхождаща терапия с потенциални кардиотоксични вещества.

4.9 Предозиране

Пациенти са получавали многократно единични дози до 240 mg MabCampath. Честотата на нежеланите реакции от 3 или 4 степен, като висока температура, хипотензия и анемия, при тези пациенти е по-висока. Не е известен специфичен антидот на MabCampath. Лечението включва прекратяване на лечението с MabCampath и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеоплазматични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC04

Алемтузумаб е получено с методите на генното инженерство хуманизирано IgG1 kappa моноклонално антитяло специфично за 21-28 kD лимфоцитния повърхностен гликопротеин (CD52) експресиран основно върху повърхността на нормални и малигнени периферни В и Т лимфоцитни клетки. Алемтузумаб се получава при добавяне на шест комплемент-определящи региона от IgG2a мише моноклонално антитяло в човешка IgG1 имуноглобулинова молекула.

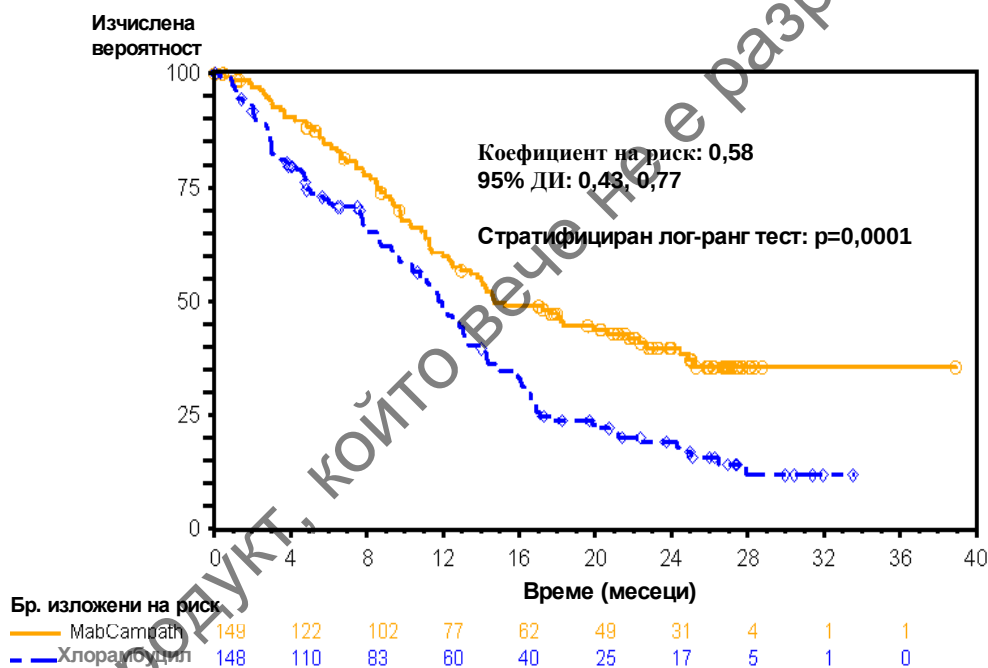
Алемтузумаб причинява лизиране на лимфоцитите като се свързва към CD52, един силно

експресиран, немодулиращ антиген, който се намира върху повърхността на практически всички В и Т лимфоцитни клетки, както и върху моноцити, тимоцити и макрофаги. Антитялото медира лизирането на лимфоцитите чрез фиксиране на комплемента и антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност. Антигенът се намира в малък процент (< 5%) от гранулоцитите, но не върху еритроцити и тромбоцити. Алемтузумаб не уврежда хемопоеичните стволови клетки или клетките предшественици.

Първа линия пациенти с В-CLL

Безопасността и ефикасността на MabCampath са определени при фаза 3, открито, рандомизирано, сравнително изпитване с първа линия пациенти (без предходно лечение) с В-CLL стадий IV по Rai, при които се налага лечение (проучване 4). Беше доказано превъзходството на MabCampath спрямо хлорамбуцил според измереното чрез първичната крайна точка преживяемост без прогресиране (PFS) (вж. фигура 1).

Фигура 1: Преживяемост без прогресиране при първа линия проучване (по терапевтична група)



Вторичните цели включваха степените на пълен отговор (CR) и общ отговор (CR или частичен отговор) чрез използване на критериите на Работна група към Националния институт по рака от 1996 (1996 NCIWG), продължителността на отговора, време до алтернативно лечение и безопасността при двете терапевтични рамена.

Обобщение на популацията първа линия пациенти и резултатите

	Независима оценка на степента и продължителността на отговора		
	MabCampath n=149	Хлорамбуцил n=148	P стойност
Средна възраст (години)	59	60	Неприложимо
Заболяване стадии III/IV по Rai	33,6%	33,1%	Неприложимо
Степен на общ отговор	83,2%	55,4%	<0,0001*
Пълен отговор	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-отрицателни****	7,4%	0,0%	0,0008*
Частичен отговор	59,1%	53,4%	Неприложимо
Продължителност на отговора**, CR или PR (месеци) К-М средно (95% доверителен интервал)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Неприложимо
Време до алтернативно лечение (месеци) К-М средно (95% доверителен интервал)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***

*Хи квадрат тест на Пийрсън или Точен тест

** Продължителност на най-добрия отговор

*** лог-ранг тест, стратифициран по Rai група (стадий I-II с/у III-IV)

**** чрез 4-цветен поток

Цитогенетични анализи при първа линия пациенти с B-CLL:

Цитогенетичният профил на B-CLL все по-широко се приема като средство, което предоставя важна прогностична информация и може да предвиди отговора към определени терапии. При първа линия пациентите (n=282), за които имаше изходни цитогенетични данни (FISH) при проучване 4, бяха открити хромозомни аберации при 82%, докато нормален кариотип беше открит при 18%. Хромозомните аберации бяха категоризирани по йерархичния модел на Döhner. При първа линия пациентите, лекувани или с MabCampath, или с хлорамбуцил, имаше 21 пациента със 17p делеция, 54 пациента с 11q делеция, 34 пациента с тризомия 12, 51 пациента с нормален кариотип и 67 пациента с единствена 13q делеция.

Степента на общия отговор (ORR) беше по-голяма при пациенти с 11q делеция (87% с/у 29%; $p < 0,0001$) или единствена 13q делеция (91% с/у 62%; $p = 0,0087$), лекувани с MabCampath, в сравнение с хлорамбуцил. Тенденция към подобряване на ORR беше наблюдавана при пациенти с 17p делеция, лекувани с MabCampath (64% с/у 20%; $p = 0,0805$). Пълните ремисии също бяха повече при пациенти с единствена 13q делеция, лекувани с MabCampath (27% с/у 0%; $p = 0,0009$). Средната преживяемост без прогресиране (PFS) беше по-голяма при пациенти с единствена 13q делеция, лекувани с MabCampath (24,4 с/у 13,0 месеца; $p = 0,0170$, стратифицирани по стадий по Rai). Тенденция към подобряване на PFS беше наблюдавана при пациенти с 17p делеция, тризомия 12 и нормален кариотип, които не достигнаха значимост поради малък размер на извадката.

Оценка на CMV чрез PCR:

При рандомизирано, контролирано изпитване при първа линия пациенти (проучване 4), пациентите в рамото с MabCampath бяха изследвани ежеседмично за CMV чрез PCR

(полимеразна верижна реакция) тест от началото до завършване на лечението и на всеки 2 седмици през първите 2 месеца след лечението. При това проучване асимптоматични, положителни резултати от PCR само за CMV бяха докладвани при 77/147 (52,4%) от пациентите, лекувани с MabCampath. Симптоматична CMV инфекция беше докладвана по-рядко при 23/147 от пациентите, лекувани с MabCampath (16%). В терапевтичното рамо с MabCampath 36/77 (46,8%) от пациентите с асимптоматична инфекция с положителен резултат от PCR за CMV получиха противовирусна терапия и при 47/77 (61%) от тези пациенти терапия с MabCampath беше прекъсната. Наличието на положителен резултат от PCR за CMV или асимптоматична, с положителен резултат от PCR за CMV инфекция по време на лечението с MabCampath нямаше измеримо влияние върху преживяемостта без прогресиране (PFS).

Вече лекувани пациенти с B-CLL:

Определянето на ефективността на MabCampath се базира на общия отговор и честотата на преживяемост. Данните от три неконтролирани B-CLL проучвания са обобщени на таблицата по-долу:

Параметри на ефективност	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Брой пациенти	93	32	24
Диагностична група	Пациенти с B-CLL, които са получавали алкилиращ продукт и не са имали успех с флударабин	Пациенти с B-CLL, които не са отговорили или са с нов пристъп след лечение с конвенционална химиотерапия	Пациенти с B-CLL (плюс PLL), които не са отговорили или са с нов пристъп след лечение с флударабин
Средна възраст (години)	66	57	62
Характеристика на заболяването (%)			
Rai стадий III/IV	76	72	71
В симптоми	42	31	21
Предхождащо лечение (%):			
Алкилиращи продукти	100	100	92
флударабин	100	34	100
Брой предхождащи схеми (диапазон)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Начална схема на дозиране	Постепенно повишаване от 3 до 10 до 30 mg	Постепенно повишаване от 10 до 30 mg	Постепенно повишаване от 10 до 30 mg
Последна схема на дозиране	30 mg i.v. 3 x седмично	30 mg i.v. 3 x седмично	30 mg i.v. 3 x седмично
Обща честота на отговор (%) (95% доверителен интервал)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Пълен отговор	2	0	0
Частичен отговор	31	21	29
Средна продължителност на отговора (месеци) (95% доверителен интервал)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Средна продължителност до отговор (месеци) (95% доверителен интервал)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)

Параметри на ефективност	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Преживяемост без прогресиране на болестта (месеци) (95% доверителен интервал)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Преживяемост (месеци): (95% доверителен интервал) Всичко пациенти Отговорили	16 (12-22) 33 (26-NR)	26 (12-44) 44 (28-NR)	28 (7-33) 36 (19-NR)

NR = няма данни

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката е определена при неприлагали MabCampath пациенти с В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-CLL), които са провели неуспешно предходно лечение с пуринови аналози. MabCampath се прилага като 2-часова венозна инфузия, в препоръчаната схема на дозиране, като се започва с 3 mg и дозата се повишава до 30 mg 3 пъти седмично, до 12 седмици. Фармакокинетиката на MabCampath е от 2-компартен модел и от типа на нелинейната елиминационна кинетика. След последната доза от 30 mg, средният обем на разпределение в състояние на устойчиво равновесие е 0,15 l/kg (диапазон: 0,1-0,4 l/kg), което показва, че разпределението е основно в екстрацелуларната течност и плазмата. При повторно приложение общият клирънс спада поради намаления рецепторно-медиран клирънс (т.е. загуба на CD52 рецептори в периферията). При многократно приложение и последващо акумулиране на плазмената концентрация, скоростта на елиминиране достига кинетичен модел от нулев тип. Поради това, полуживотът е 8 часа (диапазон: 2-32 часа) след първата доза от 30 mg и 6 дни (диапазон: 1-14 дни) след последната доза от 30 mg. Концентрации на устойчиво равновесие се постигат след около 6 седмици приложение. Няма видима разлика във фармакокинетиката при мъже и жени, както не се наблюдава и някакъв ефект на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничната оценка на алемтузумаб при животни е ограничена върху маймуни *cynomolgus* поради липсата на експресия на CD52 антиген при останалите видове, различни от примати.

При този вид най-често наблюдаваният нежелан ефект свързан с лечението е лимфоцитопения. Леко кумулативен ефект върху степента на лимфоцитно изчерпване се наблюдава в проучванията с многократно дозиране в сравнение с проучванията с еднократна доза. Лимфоцитното изчерпване бързо се преодолява след прекратяване на терапията. Наблюдава се обратима неутропения след ежедневно интравенозно или подкожно инжектиране на доза в продължение на 30 дни, но не и при еднократно прилагане или ежедневно прилагане в продължение на 14 дни. Хистопатологичните резултати от проби на костен мозък не показват значителна промяна, съпътстваща лечението. Еднократните венозни дози от 10 и 30 mg/kg дават средно тежка до тежка, свързана с дозата хипотензия, съпроводена с лека тахикардия.

MabCampath Fab свързване е наблюдавано в лимфоидните тъкани и моноклеарната фагоцитна система. Значимо Fab свързване се наблюдава също в мъжката репродуктивна система (епидидимис, сперма, семенни каналчета) и в кожата.

Нито един от останалите резултати от проведените проучвания за токсичност не дава информация, която би имала значение за приложението на продукта в клинични условия.

Не са провеждани краткотрайни или продължителни проучвания с животни за оценка на карциногенния и мутагенен потенциал на MabCampath.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Полисорбат 80
Калиев хлорид
Калиев дихидроген фосфат
Натриев хлорид
Динатриев хидроген фосфат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Няма данни за несъвместимост с други лекарствени продукти. Въпреки това не трябва да се добавят други лекарствени продукти към MabCampath инфузията или да се извършва едновременна инфузия през същия венозен път.

6.3 Срок на годност

Неотваряна ампула: 3 години.

Приготвен разтвор: MabCampath не съдържа антиминобен консервант. MabCampath трябва да се използва до 8 часа след разреждане. Разтворът трябва да се съхранява при температура 15°C-30°C или в хладилник. Това е допустимо само, ако приготвянето на разтвора става при стриктно асептични условия и разтворът се пази от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условия на съхранение на готовия разтвор, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от прозрачно стъкло тип I, затворени с гумена капачка, съдържащи 1 ml концентрат.

Вид на опаковката: картонена кутия с 3 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съдържанието на флакона трябва да бъде проверено преди прилагането му за наличие на частици или промяна в цвета. При наличие на частици или оцветяване на разтвора флаконът не трябва да се използва.

MabCampath не съдържа антимикубни консерванти, поради което се препоръчва MabCampath да се приготвя за интравенозна инфузия в условия на асептична техника и разределеният инфузионен разтвор да се прилага до 8 часа след приготвянето, защитен от светлина. Необходимото количество от съдържанието на флакона трябва да се прибави към 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор или глюкоза (5%) инфузионен разтвор. Инфузионният сак трябва леко да се обърне няколко пъти за пълно смесване на разтвора. Трябва да се полагат специални грижи за осигуряване на стерилността на приготвения разтвор, тъй като той не съдържа антимикубни консерванти.

Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath инфузионния разтвор или да се вливат едновременно в един и същ венозен път (вж. точка 4.5).

При приготвяне и работа с разтвора MabCampath трябва да се действа внимателно. Препоръчва се използване на ръкавици от латекс и предпазни очила, за да се предотврати контакт при счупване по невнимание на флакона или други случаи на инцидентно разсипване на съдържанието му. Жени, които са бременни или се опитват да забременеят, не трябва да приготвят MabCampath.

Трябва да се спазват процедурите за правилно приготвяне и унищожаване. Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe BV
Gooiter 10
1411 DD Naarden
Холандия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/193/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 06/07/2001

Дата на последно подновяване: 10/07/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт има на разположение на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Германия

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Белгия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk CB9 8PU
Великобритания

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И
УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи информацията, съдържаща се в учебна брошура

ПРУ трябва се увери, че на всички лекари, които предписват MabCampath, е предоставен информационен пакет за медицински специалисти, който съдържа следното:

- обучителна брошура
- кратка характеристика на продукта (КХП) и Листовка и означения върху опаковката

Основни данни, които да бъдат включени в обучителната брошура

- Рискът от опортюнистични инфекции, по-специално CMV вирус
- Препоръка за избягване на ваксинация с живи ваксини най-малко 12 месеца след терапия с MabCampath
- Рискът от реакции, свързани с инфузията
 - необходимост от премедикация
 - информация, че по време на прилагане трябва да има на разположение възможност за лечение на реакции на свръхчувствителност, включително средства за ресусцитация
 - информация, че рискът от реакции, свързани с инфузията, е най-висок през първата седмица от терапията
 - информация, че ако реакцията е умерена или тежка, дозата трябва да продължи да се прилага на същото ниво (т.е няма повишаване на дозата), докато всяка доза се понася добре
 - информация, че ако терапията се прекрати за повече от 7 дни, тогава MabCampath трябва да се възобнови с постепенно повишаване на дозата
- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

ПРУ ще продължи да подава ПДБ, освен ако не е определено друго от СНМР.

План за управление на риска:

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 3.3 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от ЕМА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabCampath 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Алемтузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml съдържа 10 mg алемтузумаб.
Всяка ампула съдържа 30 mg алемтузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки:
Динатриев едетат, полисорбат 80, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид,
динатриев хидроген фосфат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
3 x 3 ml ампули
30 mg/3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочети листовката за срока на годност на приготвения разтвор.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/193/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

АМПУЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MabCampath 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Алемтузумаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg/3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MabCampath 30 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Алемтузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml съдържа 30 mg алемтузумаб.
Всеки флакон съдържа 30 mg алемтузумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки:

Динатриев едетат, полисорбат 80, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, динатриев хидроген фосфат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
3 x 1 ml флакони
30 mg/ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочети листовката за срока на годност на приготвения разтвор.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка , за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/193/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MabCampath 30 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Алемтузумаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg/ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

MabCampath 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Алемтузумаб (Alemtuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява MabCampath и за какво се използва
2. Преди да използвате MabCampath
3. Как да използвате MabCampath
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabCampath
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА МАВСАМПАТН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

MabCampath се използва за лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL), раково заболяване на лимфоцитите (вид кръвни клетки). Използва се при пациенти, при които лекарствените комбинации, включващи флударабин (друго лекарство за лечение на левкемия), не са подходящи.

Активната съставка на MabCampath, алемтузумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналното антитяло е антитяло (вид белтък), предназначено да разпознава и да се свързва към специфична структура (наречена антиген), която се намира в определени клетки в тялото. При CLL се произвеждат прекалено много лимфоцити. Алемтузумаб е предназначен да се свързва към един гликопротеин (протеин, покрит с въглехидратни молекули), който се намира по повърхността на лимфоцитите. В резултат на това свързване лимфоцитите загиват и това помага да се контролира CLL.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ МАВСАМПАТН

Не използвайте MabCampath, ако:

- имате алергия към алемтузумаб или протеини със сходен произход, или към някоя от останалите съставки на MabCampath (вж. точка 6 “Допълнителна информация”). Вашият лекар ще Ви предостави съответната информация.
- сте с инфекция.
- имате СПИН.
- страдате от активно второ злокачествено заболяване.
- сте бременна (вж. също “Бременност”).

Обърнете специално внимание при лечение с MabCampath:

Когато започнете лечение с MabCampath, може малко след прилагане на първата инфузия да получите някои нежелани реакции. (вж. точка 4 "Възможни нежелани реакции"). Тези реакции постепенно отслабват в хода на лечението.

Могат също да Ви бъдат предписани:

- **стероиди, антихистаминови препарати или аналгетици** (лечение на треска), за да се облекчат някои от нежеланите реакции.

Дозата прилаган MabCampath няма да бъде увеличена, докато реакциите не отзвучат.

Лечението с MabCampath може да отслаби Вашата природна резистентност към инфекции.

- **антибиотици и противовирусни препарати** могат да се приложат за осигуряване на допълнителна защита.

Вие ще бъдете изследвани за симптоми на една определена вирусна инфекция, наречена CMV (*cytomegalovirus*) по време на лечението Ви с MabCampath и поне две седмици след това.

Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно, ако:

- имате **сърдечно заболяване** или **болки в гърдите** и/или вземате лекарства за понижаване на **високо кръвно налягане**, тъй като MabCampath може да влоши тези състояния. Пациенти в такова състояние са с по-висок риск от сърдечен инфаркт.
- сте били лекувани с **химиотерапевтици или други лекарства**, които са с висок риск за увреждане на сърцето, Вашият лекар може да пожелае да мониторира сърдечната Ви дейност (ЕКГ, сърдечна честота, телесно тепло), докато сте на лечение с MabCampath.
- имате други нежелани реакции, най-често нарушения на кръвта поради приема на MabCampath.
Вашият лекар ще наблюдава внимателно ефекта от провежданото лечение и отбелязания напредък, като Ви преглежда и редовно прави изследване на кръвта.
- сте на възраст над 65 години, тъй като може да имате по-изразена непоносимост към лекарството отколкото останалите пациенти.

Може да получите **алергична реакция** или **реакция на свръхчувствителност** към разтвора на MabCampath, особено срещу белтъка, съдържащ се в него, през време на инфузията. Вашият лекар ще Ви лекува, ако това се случи.

Поради възможността от фатална реакция в следствие на **кръвопреливане**, на каквито и да е **кръвни продукти** след лечение с MabCampath, се препоръчва да говорите с Вашия лекар относно **облъчване на кръвните продукти** преди извършване на кръвопреливане. Трябва да информирате Вашия лекар, ако след трансфузията у Вас се появят някакви необичайни симптоми.

MabCampath не се препоръчва при деца под 17 години или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Прием на други лекарства

Следва да информирате Вашия лекар, ако вземате или наскоро сте вземали някакви други лекарства, дори и такива, които не са по лекарско предписание.

По-специално **не** следва да Ви бъде прилаган MabCampath в период от 3 седмици около лечение с **друг противотуморен продукт**.

Също не трябва да се ваксинирате с живи противовирусни ваксини както по време на лечението, така и не по-малко от 12 месеца след приключване на лечението. Консултирайте се с Вашия лекар преди да прилагате каквито и да е ваксини.

Бременност

MabCampath не трябва да се прилага на бременни пациентки, поради което ако:

- сте бременна, или мислите, че може да сте бременна, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- сте жена с детероден потенциал или фертилен мъж трябва да използвате ефикасни контрацептивни методи преди започване на лечението, по време на лечението и 6 месеца след лечението.

Кърмене

Трябва да преустановите кърменето, когато започнете лечение и не трябва да започвате отново да кърмите не по-малко от 4 седмици след като сте прекратили лечението и сте се консултирали по проблема с Вашия лекар.

Шофиране или работа с машини

Няма проучвания върху ефекта на MabCampath върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това е необходимо внимание от Ваша страна, тъй като са наблюдавани объркване и сънливост. Трябва да потърсите съвет от Вашия лекар.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ МАВСАМПАТН

MabCampath се прилага в една от вените Ви чрез венозна капкова система (вж. също “Информация за медицински специалисти”).

Всеки път, когато Ви бъде прилаган MabCampath, ще бъдат необходими около 2 часа за вливането на целия разтвор в кръвта.

Лечението с MabCampath може да продължи до **12 седмици** в зависимост от развитието на заболяването Ви

През първата седмица Вашият лекар ще увеличи бавно дозата MabCampath, за да се намали вероятността от поява на нежелани реакции и за да се позволи на организма Ви да понесе по-леко MabCampath.

Ако ранни нежелани реакции се проявят още в началото, тогава се продължава с по-ниски начални дози до отзвучаване или отслабване на нежеланите реакции. Лекарят ще Ви наблюдава непрекъснато и ще реши коя е подходящата доза MabCampath, която да Ви се прилага през целия период на лечение.

Ако се приложи повече от препоръчаното MabCampath

Лекарят ще проведе необходимото Ви лечение, ако имате някакви нежелани реакции.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, MabCampath може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства или да промени прилаганата Ви доза, с което да помогне да се намалят нежеланите реакции (вж. точка 2 „Обърнете специално внимание“).

Развиват се **сериозни нежелани реакции** с фатален изход, включващи затруднено дишане, възпаление на белите дробове, много тежък задух, припадане, инфаркт, нисък брой на червените кръвни клетки и нисък брой тромбоцити, инфекции, мозъчни кръвоизливи (вътречерепни кръвоизливи). Заболявания, свързани със свръхактивна имунна система, при които Вашата имунна система атакува собственото Ви тяло, могат да доведат до намаляване на броя на червените кръвни клетки, намаляване на броя на тромбоцитите и/или на белите кръвни клетки и до неврологични нарушения, които също могат да завършат фатално. **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се прояви някоя от тези нежелани реакции.**

В допълнение към това има съобщения за тестове, които са показали наличие на антитела, които могат да разрушат червените кръвни клетки (тест на Coombs).

Много чести нежелани реакции (наблюдавани при най-малко 1 на всеки 10 пациенти, от клинични проучвания):

Обикновено един или повече от тези ефекти се наблюдават през първата седмица след започване на лечението. Те са обикновено леки или умерени и в хода на лечението отзвучават.

- висока температура, втрисане/тръпки, изпотяване, гадене (усещане, че Ви се повдига), повръщане, ниско кръвно налягане, намален брой на бели/червени кръвни клетки, инфекции (включително пневмония и отравяне на кръвта), възпаление и/или мехури в областта на устата, намален брой на тромбоцити, умора, обрив, сърбеж, червени надигнати лезии по кожата, задух, главоболие, диария и загуба на апетит.

Това обикновено са само леки или умерени проблеми и те постепенно отзвучават в хода на лечението.

Чести нежелани реакции (засягат от 1 до 10 на всеки 100 пациенти, от клинични проучвания):

- високо кръвно налягане, ускорена (или забавена) сърдечна дейност, усещане за сърцебиене, спазъм на кръвоносните съдове
- зачервяване на лицето, натъртване на кожата
- промени на вкуса
- намалено усещане за допир
- замаяване, усещане за световъртеж, припадъци, разтърсващи движения или треперене, усещане за безпокойство
- възпаление на очите (напр. конюнктивит)
- мравучкане или боджежи, усещане за парене по кожата
- нарушена чернодробна функция, запек, лошо храносмилане, отделяне на газове

- възпаление, дразнене и/или стягане в белите дробове, гърлото и/или синусите, намалено количество кислород достигащо органите, кашлица, кръвохрак.
- абдоминално кървене (напр. в стомаха и червата)
- реакция на мястото на инжектиране, включително зачервяване, подуване, болка, посиняване, възпаление
- общо неразположение, слабост, болка в различни части на организма (мускул, гръб, гърди, кости, стави, стомах и черва)
- загуба на тегло, дехидратация, жажда, подуване на долните крайници, усещане за промяна на температурата, намалени нива на калций или натрий в кръвта
- грипозни симптоми
- абсцес, зачервяване на кожата или кожна алергична реакция, мехури по кожата
- объркване, тревожност, депресия, безсъние.

Не чести нежелани реакции (засягат от 1 до 10 на всеки 1 000 пациенти, от клинични проучвания):

- нарушения на костния мозък
- сърдечни нарушения (спиране на сърцето, инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, неправилен сърдечен ритъм)
- нарушения на кръвта (нарушено съсирване, намалено ниво на белтък, ниски нива на калий)
- висока кръвна захар, влошаване на диабета
- кървене и възпаление на венците, мехури по езика, кървене от носа
- течност в белите дробове, затруднено дишане, необичаен звук при дишане, хрема, патологични находки в белите дробове, нарушения в лимфните възли
- нервност, патологично мислене
- подуване около очите
- звънтене в ушите, глухота
- хълцане, оригване
- дрезгав глас
- нарушена бъбречна функция
- парализа на тънкото черво
- импотентност
- нестабилност, повишен мускулен тонус
- необичайно засилена или променена чувствителност за допир
- необичайно усещане/чувство или движение
- болка при уриниране, намаляване на потока урина, по-често уриниране, кръв в урината, неволно изпускане на урина
- тумор-лизис синдром (нарушение на метаболизма, което може да започне с болки в кръста и кръв в урината)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ МАВСАМПАТН

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте MabCampath след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената кутия и етикета на ампулата. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

MabCampath трябва да се използва до 8 часа след разреждане. В този период разтворът може да се съхранява при 15°C-30°C или в хладилник.

Не използвайте MabCampath, ако забележите никакви признаци за наличие на твърди частици или промяна на цвета преди прилагането.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа MabCampath

Активното вещество е алемтузумаб.

Един ml съдържа 10 mg алемтузумаб. Всяка ампула съдържа 30 mg алемтузумаб.

Другите съставки са динатриев едетат, полисорбат 80, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, динатриев хидроген фосфат, вода за инжекции.

Как изглежда MabCampath и какво съдържа опаковката

MabCampath е концентрат за инфузионен разтвор, който се съхранява в стъклена ампула.

Всяка опаковка MabCampath съдържа 3 ампули.

Притежател на разрешението за употреба

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия

Производител

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Великобритания

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/ Luxembourg**
Genzyme Belgium N.V.
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta
Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349 811

България
ТП „ДЖЕНЗАЙМ ЮРЪП БИ ВИ”

Тел. +359 2 971 1001

**Česká Republika/Slovenská Republika/
Slovenija**
Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 722 511

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**
Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32 71 2600

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Ελλάδα/Κύπρος
Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

Magyarország
Genzyme Europe B.V. Képviselő
Tel: +36 1 310 7440

Nederland
Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 699 1200

Österreich
Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva
Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 246 0900

Portugal
Genzyme Portugal S.A.
Tel: +351 21 422 0100

România
Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 42 28

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

През първата седмица се прилагат 3 mg MabCampath на първия ден, след това 10 mg на втория ден и после 30 mg на третия ден в зависимост от поносимостта. След това MabCampath се дава в доза 30 mg, прилагана три пъти на календарна седмица през ден, за не повече от 12 седмици.

Съдържанието на ампулата преди приложението трябва да се провери за наличие на частици или промяна на цвета. Ако има частици или разтворът е оцветен, ампулата не трябва да се използва.

MabCampath не съдържа антимикробни консерванти, ето защо се препоръчва MabCampath да се приготвя за венозно приложение като се използва асептична техника, а разределеният инфузионен разтвор да се приложи до 8 часа след приготвянето и да се пази от светлина. Необходимото количество от съдържанието на ампулата трябва да се прибави през стерил с ниско протеинно свързване 5 µm филтър, който не отделя влакна към 100 ml инфузионен разтвор на натриев

хлорид 9 mg/ml (0.9%) или глюкозен (5%) инфузионен разтвор. Инфузионният сак трябва леко да се обърне няколко пъти за пълно смесване на разтвора. Трябва да се прилагат специални грижи за осигуряване на стерилността на приготвения разтвор, тъй като той не съдържа антимикробни консерванти.

Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath инфузионен разтвор или да се вливат едновременно през един и същ венозен път.

Трябва да се внимава при работа при боравенето и приготвянето на разтвор на MabCampath. Препоръчва се използването на ръкавици от латекс и предпазни очила, за да се предотврати контакт при счупване по невнимание на ампулата или други случаи на инцидентно разсипване на съдържанието ѝ. Жени, които са бременни или се опитват да забременеят, не трябва да работят с MabCampath.

Трябва да се спазват процедурите за правилно приготвяне и унищожаване на MabCampath инфузионен разтвор. Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

MabCampath 30 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор Алемтузумаб (Alemtuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява MabCampath и за какво се използва
2. Преди да използвате MabCampath
3. Как да използвате MabCampath
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MabCampath
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА МАВСАМПАТН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

MabCampath се използва за лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL), раково заболяване на лимфоцитите (вид кръвни клетки). Използва се при пациенти, при които лекарствените комбинации, включващи флударабин (друго лекарство за лечение на левкемия), не са подходящи.

Активната съставка на MabCampath алемтузумаб е моноклонално антитяло. Моноклонално антитяло е антитяло (вид белтък), което е предназначено да разпознава и да се свързва към специфична структура (наречена антиген), която се намира в определени клетки в тялото. При CLL се произвеждат прекалено много лимфоцити. Алемтузумаб е предназначен да се свързва към един гликопротеин (покрив със захарни молекули протеин), който се намира по повърхността на лимфоцитите. В резултат на това свързване лимфоцитите загиват и това помага да се контролира CLL.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ МАВСАМПАТН

Не използвайте MabCampath ако:

- имате алергия към алемтузумаб или протеини със сходен произход, или към някоя от останалите съставки на MabCampath (вж. точка 6 "Допълнителна информация"). Вашият лекар ще Ви предостави съответната информация.
- сте с инфекция.
- имате СПИН.
- страдате от активно второ злокачествено заболяване.
- сте бременна (вижте също "Бременност").

Обърнете специално внимание при лечение с MabCampath:

Когато започнете лечение с MabCampath, може малко след прилагане на първата инфузия да получите някои нежелани реакции. (вж. точка 4 "Възможни нежелани реакции"). Тези реакции

постепенно отслабват в хода на лечението.

Могат също да Ви бъдат предписани:

- **стероиди, антихистаминови препарати или аналгетици** (лечение на температура), за да се облекчат някои от нежеланите реакции.

Дозата прилаган MabCampath няма да бъде увеличена, докато реакциите не отзвучат.

Лечението с MabCampath може да отслаби Вашата естествена резистентност към инфекции.

- **антибиотици и противовирусни препарати** могат да се приложат за осигуряване на допълнителна защита.

Вие ще бъдете изследвани за симптоми на една определена вирусна инфекция, наречена CMV (*cytomegalovirus*) по време на лечението Ви с MabCampath и поне две седмици след това.

Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно, ако:

- имате **сърдечно заболяване** или **болки в гърдите** и/или вземате лекарства за понижаване на **високо кръвно налягане**, тъй като MabCampath може да влоши тези състояния. Пациенти в такова състояние са с по-висок риск от сърдечен инфаркт.
- сте били лекувани с **химиотерапевтици** или **други лекарства**, които са с висок риск от увреждане на сърцето, Вашият лекар може да пожелае да мониторира сърдечната Ви дейност (ЕКГ, сърдечна честота, телесно тегло), докато сте на лечение с MabCampath.
- имате други нежелани реакции, най-често нарушения в кръвната система поради приема на MabCampath.
Вашият лекар ще наблюдава внимателно ефекта от провежданото лечение и отбелязания напредък, като Ви преглежда и редовно прави изследване на кръвта.
- сте на възраст над 65 години, ще бъдете под непрекъснато наблюдение, тъй като може да имате по-изразена непоносимост към продукта отколкото останалите пациенти.

Може да изпитате **алергична реакция** или **реакция на свръхчувствителност** към разтвора на MabCampath, особено срещу белтъка, съдържащ се в него, през време на инфузията. Вашият лекар ще Ви лекува срещу това, ако се случи.

Поради възможността от фатална реакция в следствие на **кръвопреливане**, на каквито и да е кръвни продукти след лечение с MabCampath, препоръчва се да говорите с Вашия лекар относно **облъчване на кръвните продукти** преди извършване на кръвопреливане. Трябва да информирате Вашия лекар, ако след трансфузията у Вас се появят някакви необичайни симптоми

MabCampath не се препоръчва при деца под 17 години или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Прием на други лекарства

Следва да информирате Вашия лекар, ако вземате или наскоро сте вземали някакви други лекарства, дори и такива, които не са по лекарско предписание.

По-специално **не** следва да Ви бъде прилаган MabCampath в период от 3 седмици около лечение с **друг противотуморен продукт**.

Също не трябва да се ваксинирате с живи противовирусни ваксини както по време на лечението, така и не по-малко от 12 месеца след приключване на лечението. Консултирайте се с Вашия лекар преди да прилагате каквито и да е ваксини.

Бременност

MabCampath не трябва да се прилага на бременни пациентки, поради което ако:

- сте бременна или мислите, че може да сте бременна, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.
- сте жена с детероден потенциал или фертилен мъж трябва да използвате ефикасни контрацептивни методи преди започване на лечението, по време на лечението и 6 месеца след лечението.

Кърмене

Трябва да преустановите кърменето, когато започнете лечение и не трябва да започвате отново да кърмите не по-малко от 4 седмици след като сте прекратили лечението и сте се консултирали по проблема с Вашия лекар.

Шофиране или работа с машини

Няма проучвания върху ефекта на MabCampath в върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо внимание от Ваша страна, тъй като са наблюдавани объркване и сънливост. Трябва да потърсите съвет от Вашия лекар.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ МАВСАМПАТН

MabCampath се прилага в една от вените Ви чрез венозна капкова система (вж. също “Информация за медицинските специалисти”).

Всеки път, когато Ви бъде прилаган MabCampath, ще бъдат необходими около 2 часа за вливането на целия разтвор в кръвта.

Лечението с MabCampath може да продължи не повече до **12 седмици** в зависимост от развитието на заболяването Ви.

През първата седмица Вашият лекар ще увеличи бавно дозата MabCampath, за да се намали вероятността от поява на нежелани реакции и за да се позволи на организма Ви до понесе по-леко MabCampath.

Ако ранни нежелани реакции се проявят още в началото, тогава се продължава с по-ниски начални дози до отзвучаване или отслабване на нежеланите реакции. Лекарят ще Ви наблюдава непрекъснато и ще реши коя е подходящата доза MabCampath, която да Ви се прилага през целия период на лечение.

Ако се приложи повече от препоръчаното MabCampath

Лекарят ще проведе необходимото Ви лечение, ако имате някакви нежелани реакции.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, MabCampath може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава

Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства или да промени прилаганата Ви доза, с което да помогне да се намалят нежеланите реакции (вж. точка 2 „Обърнете специално внимание“).

Развиват се **сериозни нежелани реакции** с фатален изход, включващи затруднено дишане, възпаление на белите дробове, много тежък задух, припадане, сърдечен пристъп, нисък брой на червените кръвни клетки и нисък брой тромбоцити, инфекции, мозъчни кръвоизливи (вътречерепни кръвоизливи). Заболявания, свързани със свръхактивна имунна система, при които Вашата имунна система атакува собственото Ви тяло, могат да доведат до намаляване на броя на червените кръвни телца, намаляване на броя на тромбоцитите и/или на белите кръвни клетки и до неврологични нарушения, които освен това могат да завършат фатално. **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако при Вас се прояви някой от тези нежелани ефекти.**

В допълнение към това има съобщения за тестове, които са показали наличие на антитела, които могат да разрушат червените кръвни клетки (тест на Coombs).

Това обикновено са само леки или умерени проблеми и те постепенно отзвучават в хода на лечението.

Много чести нежелани реакции (наблюдавани при най-малко 1 пациент на всеки 10 пациенти, обект на клинични проучвания):

Обикновено един или повече от тези ефекти се наблюдават през първата седмица след започване на лечението. Те са обикновено леки или умерени и в хода на лечението отзвучават: температура, втрисане/тръпки, изпотяване, гадене (усещане, че Ви се повдига), повръщане, ниско кръвно налягане, намален брой на бели/червени кръвни клетки, инфекции (включително пневмония и отравяне на кръвта), възпаление и/или мехури в областта на устата, намален брой на тромбоцити, умора, обрив, сърбеж, червени надигнати увреждания по кожата, задух, главоболие, диария и загуба на апетит.

Чести нежелани реакции (съобщени при 1 до 10 пациенти на всеки 100 пациенти, обект на клинични проучвания):

- високо кръвно налягане, ускорена (или забавена) сърдечна дейност, усещане за сърцебиене, спазъм на кръвоносните съдове
- зачервяване на лицето, натъртване на кожата
- промени на вкуса
- намалено усещане за допир
- замаяване, усещане за световъртеж, припадъци, разтърсващи движения или треперене, усещане за безпокойство
- възпаление на очите (напр. конюнктивит)
- мравучкане или боджежи, усещане за парене по кожата
- абнормна чернодробна функция, запек, смутено храносмилане, отделяне на газове
- възпаление, дразнене и/или напрежение в гърдите, гърлото и/или синусите, намалено количество кислород достигащо органите, кашлица, кръвохрак
- абдоминално кървене (напр. в стомаха и червата или в главата)
- болка, зачервяване или подуване в мястото на инжектиране
- реакция на мястото на инжектиране, включително зачервяване, подуване, болка, посиняване,

възпаление

- общо неразположение, слабост, умора, болка в различни части на организма (мускул, гръб, гърди, кости, стави, стомах и черва)
- загуба на телло, дехидратация, жажда, подуване на долните крайници, усещане за промяна на температурата, намалени нива на калций или натрий в кръвта
- грипоподобни симптоми
- абсцес, зачервяване на кожата или кожна алергична реакция, мехури по кожата
- объркване, тревожност, депресия, сънливост, безсъние.

Не чести нежелани реакции (съобщени при 1 до 10 пациенти на всеки 1 000 пациенти, обект на клинично проучване):

- увреждане на костния мозък
- сърдечни смущения (спиране на сърцето, сърдечен пристъп, сърдечен застой, неправилен сърдечен ритъм)
- кръвни смущения (ниско съдържание на кислород в кръвта, абнормно съсирване, намалено ниво на протеин, ниски нива на калий, нисък брой на белите кръвни клетки)
- висока кръвна захар, влошаване на диабета
- кървене и възпаление на венците, мехури по езика, кървене от носа
- течност в белите дробове, затруднено дишане, необичаен звук при дишане, хрема, абнормни находки в белите дробове, нарушения в лимфните възли
- нервност, абнормно мислене
- подуване около очите
- звънлив шум в ушите, глухота
- хълцане, оригване
- дрезгав глас
- нарушение в бъбречната функция
- парализа на тънкото черво
- импотентност
- нестабилност, повишен мускулен тонус
- необикновено засилена или променена чувствителност за допир
- необичайно усещане/чувство или движение
- болка при уриниране, намаляване на потока урина, увеличена честота на уриниране, кръв в урината, незадържане на урина
- синдром на туморен лизис (нарушение на метаболизма, което може да започне с болка в кръста и кръв в урината)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ МАВСАМПАТН

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте MabCampath след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху етикета и картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

MabCampa[®] трябва да се използва в срок до 8 часа след разреждане. В този период разтворът може да се съхранява при 15°C-30°C или в хладилник.

Не използвайте MabCampa[®], ако забележите никакви признаци за наличие на твърди частици или промяна на цвета преди прилагането.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият здравен специалист ще унищожи ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа MabCampa[®]

Активното вещество е алемтузумаб.

Един ml съдържа 30 mg алемтузумаб. Всеки флакон съдържа 30 mg алемтузумаб.

Другите съставки са динатриев едетат, полисорбат 80, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, динатриев хидроген фосфат, вода за инжекции

Как изглежда MabCampa[®] и какво съдържа опаковката

MabCampa[®] е концентрат за инфузионен разтвор, който се съхранява в стъклен флакон.

Всяка опаковка MabCampa[®] съдържа 3 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Холандия

Производител

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Великобритания

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin, Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/ Luxembourg**
Genzyme Belgium N.V.
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta
Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349 811

България
ТП „ДЖЕНЗАЙМ ЮРЪП БИ ВИ”
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország
Genzyme Europe B.V. Képviselet
Tel: +36 1 310 7440

**Česká Republika/Slovenská Republika/
Slovenija**

Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 722 511

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 699 1200

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32 71 2600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 246 0900

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

Portugal

Genzyme Portugal S.A.
Tel: +351 21 422 0100

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

România

Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 42 28

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

През първата седмица се прилагат 3 mg MabCampath на първия ден, след това 10 mg на втория ден и после 30 mg на третия ден в зависимост от поносимостта. След това MabCampath се дава в доза 30 mg, прилагана три пъти на календарна седмица през ден, за не повече от 12 седмици.

Съдържанието на ампулата преди приложението трябва да се провери за наличие на частици или промяна на цвета. Ако има частици или разтворът е оцветен, ампулата не трябва да се използва.

MabCampath не съдържа антимикуробни консерванти, ето защо се препоръчва MabCampath да се приготвя за венозно приложение като се използва асептична техника, а разределеният инфузионен разтвор да се приложи до 8 часа след приготвянето и да се пази от светлина. Необходимото количество от съдържанието на ампулата трябва да се прибави през стерилен с ниско протеинно свързване 5 µm филтър, който не отделя влакна към 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) или глюкозен (5%) инфузионен разтвор. Инфузионният сак трябва леко да се обърне няколко пъти за пълно смесване на разтвора. Трябва да се прилагат специални грижи за осигуряване на стерилността на приготвения разтвор, тъй като той не съдържа антимикуробни консерванти.

Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath инфузионен разтвор

или да се вливат едновременно през един и същ венозен път.

Трябва да се внимава при работа при боравенето и приготвянето на разтвор на MabCampath. Препоръчва се използването на ръкавици от латекс и предпазни очила, за да се предотврати контакт при счупване по невнимание на ампулата или други случаи на инцидентно разсипване на съдържанието ѝ. Жени, които са бременни или се опитват да забременеят, не трябва да работят с MabCampath.

Трябва да се спазват процедурите за правилно приготвяне и унищожаване на MabCampath инфузионен разтвор. Всички отпадъчни материали трябва да се унищожават чрез изгаряне.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба