

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MabCampath 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indeholder 10 mg alemtuzumab.

Hver ampul indeholder 30 mg alemtuzumab.

Alemtuzumab er et genetisk fremstillet, humaniseret IgG1 kappa monoklonalt antistof specifikt for et 21-28 kD lymfocyt-celleoverfladeglykoprotein (CD52). Antistoffet fremstilles i en cellekultursuspension fra pattedyr (kinesiske hamsterovarier) i et næringssubstrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske.

Farveløst til let gulligt koncentrat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MabCampath er indiceret til behandling af patienter med kronisk lymfatisk B-celleleukæmi (B-CLL) for hvem fludarabin-kombinationskemoterapi ikke er hensigtsmæssig.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

MabCampath bør indgives under kontrol af en læge med erfaring i cancerbehandling.

Dosering

I løbet af den første uges behandling bør MabCampath gives i stigende dosering: 3 mg den 1. dag, 10 mg den 2. dag og 30 mg den 3. dag under forudsætning af, at hver enkelt dosis tåles godt. Derefter er den anbefalede dosis 30 mg dagligt indgivet 3 gange om ugen, hver anden dag op til maksimalt 12 uger.

Hos de fleste patienter kan dosisøgning op til 30 mg gennemføres på 3-7 dage. Hvis der imidlertid opstår akutte, moderate til alvorlige bivirkninger som f.eks. hypotension, kulderystelser, feber, kortåndethed, kuldegysninger, hududslæt og brunkospasme (hvor nogle af reaktionerne kan skyldes cytokinfrigivelse) ved et doseringsniveau på enten 3 mg eller 10 mg, bør disse doser gentages daglig, indtil de tåles godt, før yderligere dosisoptrapning forsøges (se pkt. 4.4).

Gennemsnitlig behandlingsvarighed var 11,7 uger for 1. linje-patienter, og 9,0 uger for tidligere behandlede patienter.

Så snart en patient opfylder alle laboratoriemæssige og kliniske kriterier på en fuldstændigt respons, bør MabCampath seponeres og patienten kontrolleres. Hvis en patient bliver bedre (dvs. opnår et delvist respons eller en stabiliseret tilstand) og derefter når et plateau uden yderligere bedring i 4 uger eller mere, bør MabCampath i så fald seponeres og patienten kontrolleres. Behandlingen bør seponeres, hvis der er tegn på sygdomsprogression.

Anden samtidig lægemiddelbehandling

Præmedicinering

Patienterne bør præmedicineres med orale eller intravenøse steroider, et passende antihistaminikum og analgetikum 30-60 minutter forud for hver infusion med MabCampath ved dosisoptrapning og på klinisk indikation derefter (se pkt. 4.4).

Profylaktiske antibiotika

Antibiotika og antivirale midler bør rutinemæssigt gives til alle patienter under hele behandlingen og efter behandlingen (se pkt. 4.4).

Dosismodifikation

Der anbefales ingen dosismodifikationer for alvorlig lymfopeni på grund af virkemekanismerne for MabCampath.

I tilfælde af alvorlig infektion eller alvorlig hæmatologisk toksisk påvirkning bør MabCampath seponeres, indtil tilfældet går i ro. Det anbefales, at MabCampath seponeres hos patienter, hvis trombocytaltal falder til $< 25.000/\mu\text{l}$ eller hvis det absolutte neutrofiletal (ANC) falder til $< 250/\mu\text{l}$. Behandling med MabCampath kan eventuelt genoptages efter at infektionen eller den toksiske reaktion er gået i ro. MabCampath skal seponeres permanent, hvis der opstår autoimmun anæmi eller autoimmun trombocytopeni. Den følgende tabel skitserer den anbefalede procedure for dosisændring efter forekomst af hæmatologisk toksicitet under behandlingen:

Hæmatologiske værdier	Dosismodifikation*
ANC $< 250/\mu\text{l}$ og/eller trombocytaltal $< 25.000/\mu\text{l}$	
Ved første forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 30 mg, når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og trombocytaltallet er $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Ved anden forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 10 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og trombocytaltallet er $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Ved tredje forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen.
$\geq 50\%$ fald fra baseline hos patienter, hvor behandling startes med baseline-ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ og/eller baseline-trombocytaltal $\leq 25.000/\mu\text{l}$.	
Ved første forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 30 mg, når baselineværdien(erne) er nået.
Ved anden forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 10 mg, når baselineværdien(erne) er nået.
Ved tredje forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen.

*Hvis behandlingen har været seponeret i ≥ 7 dage, startes MabCampath-behandlingen med 3 mg med optrapning til 10 mg og derefter 30 mg, alt efter hvordan patienten tåler behandlingen.

Særlige populationer

Ældre (over 65-år)

Anbefalinger som angivet ovenfor vedrørende voksne. Patienterne skal overvåges omhyggeligt (se

pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke gennemført nogen undersøgelser (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

MabCampaths sikkerhed og virkning hos børn under 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

MabCampath-opløsningen bør tilberedes i henhold til vejledningen i pkt. 6.6. Alle doser bør indgives som intravenøs infusion over ca. 2 timer.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for alemtuzumab, museproteiner eller hjælpestofferne
- Aktive systemiske infektioner
- HIV
- Aktive maligne tilstande
- Graviditet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Akutte bivirkninger, som kan opstå i løbet af den initiale dosisoptrapning, og hvor nogle af dem kan skyldes cytokinfrigivelse, omfatter hypotension, kulderystelser, feber, åndenød, kuldegysninger og hududslæt. Yderligere reaktioner omfatter kvalme, urtikaria, opkastning, træthed, dyspnø, hovedpine, pruritus, diarré og bronchospasme. Hyppigheden af infusionsreaktioner var højest i den første behandlingsuge og faldt i den anden eller tredje behandlingsuge hos patienter behandlet med MabCampath både som 1. linje-behandling og hos tidligere behandlede patienter.

Hvis disse hændelser er moderate til alvorlige, bør doseringen fortsætte på det samme niveau forud for hver dosisøgning, og med passende præmedicinering, indtil hver dosis tåles godt. Hvis behandlingen seponeres i mere end 7 dage bør MabCampath genoptages med gradvis dosisøgning.

Forbigående hypotension er forekommet hos patienter, der får MabCampath. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom, angina og/eller patienter, som behandles med antihypertensiva. Myokardieinfarkt og hjertestop er blevet observeret i forbindelse med infusion af MabCampath til denne patientpopulation.

Vurdering og løbende overvågning af hjertefunktion (f.eks. ekkokardiografi, hjerterytme og kropsvægt) bør overvejes hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med potentielt kardiotoxiske midler.

Når dosis øges, og når det er klinisk indiceret, anbefales det, at patienterne præmedicineres med orale eller intravenøse steroider 30-60 minutter før infusion med MabCampath. Steroider kan seponeres efter behov, så snart dosisøgningen er gennemført. Desuden kan der gives et peroralt antihistamin f.eks. difenhydramin 50 mg og et analgetikum f.eks. paracetamol 500 mg. I tilfælde af, at en akut infusionsreaktion vedvarer, kan infusionstiden forlænges op til 8 timer fra tidspunktet for tilberedningen af MabCampath som infusionsopløsning.

Svær reduktion af lymfocytallet, en forventet farmakologisk virkning af MabCampath, forekommer altid og kan være langvarig. CD4 og CD8 T-celletallet begynder at stige fra uge 8-12 under behandlingen og fortsætter med at stige i flere måneder efter seponering af behandlingen. Hos patienter, der får MabCampath som 1. linje-behandling, blev der opnået restitution af CD4+ tal til ≥ 200 celler/ μ L 6 måneder efter behandling, 2 måneder efter behandlingen var medianen dog 183

celler/ μ l. Hos tidligere behandlede patienter, der fik MabCampath, er mediantiden for at nå et niveau på 200 celler/ μ l er 2 måneder efter den sidste infusion med MabCampath, men det kan tage mere end 12 måneder at nærme sig niveauet fra før behandlingen. Dette kan prædisponere patienterne for opportunistiske infektioner. Det anbefales stærkt at initiere antiinfektøs profylakse (f.eks. trimetoprim/sulfametoksazol 1 tablet 2 gange dagligt, 3 gange ugentligt eller anden profylakse mod *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) og et effektivt peroralt antiherpesmiddel som f.eks. famciclovir 250 mg 2 gange dagligt), under behandlingen og i minimum 2 måneder efter afslutning af behandlingen med MabCampath eller indtil CD4+-tallet er steget til 200 celler/ μ l eller mere, afhængig af hvad der indtræffer senest.

Der kan være mulighed for en øget risiko for infektionsrelaterede komplikationer efter behandling med multiple kemoterapeutika eller biologiske præparater.

På grund af muligheden for TAGVHD (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease), bør patienter, der er blevet behandlet med MabCampath, modtage bestrålede blodprodukter.

Asymptomatisk laboratorie-positiv Cytomegalovirus (CMV) viræmi bør ikke nødvendigvis betragtes som en alvorlig infektion, der kræver seponering af behandlingen. Der bør foretages løbende klinisk vurdering for symptomatisk CMV-infektion under behandling med MabCampath i mindst 2 måneder efter afsluttet behandling.

Forbigående grad 3 eller 4 neutropeni forekommer meget almindeligt 5-8 uger efter påbegyndelse af behandlingen. Forbigående grad 3 eller 4 trombocytopeni forekommer meget almindeligt under de første 2 ugers behandling og begynder derpå at bedres hos de fleste patienter. Hæmatologisk kontrol af patienterne er derfor indiceret. Hvis der udvikles en alvorlig hæmatologisk toksisk reaktion, bør behandlingen med MabCampath seponeres, indtil tilfældet går i ro. Behandling kan genoptages, når den hæmatologiske toksiske reaktion er gået i ro (se pkt. 4.2). MabCampath bør seponeres permanent, hvis der forekommer autoimmun anæmi eller autoimmun trombocytopeni.

Der bør foretages fuldstændig blodtælling og trombocytælling med regelmæssige intervaller under behandling med MabCampath og oftere hos patienter, som udvikler cytopenier.

Det foreslås ikke, at der skal udføres regelmæssig og systematisk kontrol af CD52-udtrykket som rutinemæssig klinisk procedure. Hvis fornyet behandling imidlertid overvejes, vil det være klogt at bekræfte tilstedeværelsen af CD52 udtryk. I tilgængelige data fra 1. linje-patienter behandlet med MabCampath, observeredes intet tab af CD52-ekspression omkring tidspunktet for sygdomsprogression eller død.

Patienterne kan få allergiske reaktioner eller hypersensitivitetsreaktioner på MabCampath og på murine antistoffer eller kimære-monoklonale antistoffer.

Lægemidler til behandling af hypersensitivitetsreaktioner såvel som beredskab til at indlede akut behandling i tilfælde af en reaktion under indgivelse er nødvendig (se pkt. 4.2).

Mænd og kvinder i den fertile alder bør anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen og i 6 måneder efter behandling med MabCampath (se pkt. 4.6 og 5.3).

Der er ikke foretaget undersøgelser, som specifikt er rettet mod at vise relation mellem fordeling på alder og toksicitet af MabCampath. I almindelighed tåler ældre patienter (over 65 år) cytotoxisk behandling mindre godt end yngre mennesker. Da CLL forekommer almindeligt i denne ældre aldersgruppe, bør disse patienter kontrolleres omhyggeligt (se pkt. 4.2). I undersøgelserne af 1. linje-patienter og tidligere behandlede patienter observeredes ingen væsentlige forskelle i sikkerhed og effektivitet relateret til alder. Databasernes størrelse er dog begrænset.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke gennemført egentlige undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med MabCampath.

Der er ingen kendte klinisk betydende interaktioner af MabCampath med andre lægemidler. Eftersom MabCampath er et rekombinant humaniseret protein, vil en P450 formidlet interaktion ikke være forventet. Det anbefales imidlertid, at MabCampath ikke bør gives inden for 3 uger efter andre kemoterapeutika.

Selv om det ikke er undersøgt, anbefales det, at patienterne ikke får levende virale vacciner i mindst 12 måneder efter behandling med MabCampath. Evnen til at fremkalde et primært eller anamnestic humoralt respons på enhver form for vaccine er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Det er kendt, at humant IgG passerer placenta. MabCampath kan eventuelt også passere gennem placenta og dermed potentielt forårsage depletering af føtale B- og T-lymfocytter. Der er ikke udført dyre-reproduktionsundersøgelser med MabCampath. Det vides ikke, om MabCampath kan forårsage skade på fosteret, hvis det gives til en gravid kvinde.

Fertile mænd og kvinder bør anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen og i 6 måneder efter behandling med MabCampath (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om MabCampath udskilles i modermælken. Hvis behandling er nødvendig bør amning bør ophøre under behandling og i mindst 4 uger efter behandling med MabCampath.

Fertilitet

Der er ikke udført definitive undersøgelser af MabCampath m.h.p. at vurdere dets indvirkning på fertilitet. Det vides ikke, om MabCampath kan påvirke den menneskelige forplantningsevne (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der bør dog udvises forsigtighed, da der er rapporteret om konfusion og somnolens.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående tabeller rapporterer bivirkninger efter MedDRA-systemets organklasser (MedDRA SOCs). Frekvenserne er baseret på kliniske forsøgsdata.

Den mest passende MedDRA term er benyttet til at beskrive en vis reaktion og dens synonymer og relaterede betingelser.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke-almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$). Der er ingen tilgængelige informationer for hændelser, der forekommer med lavere hyppighed på grund af størrelsen af den undersøgte population; n=147 for 1. linje-patienter og n=149 for tidligere behandlede patienter.

De hyppigste bivirkninger ved MabCampath er følgende: infusionsreaktioner (feber, kulderystelser, hypotension, urticaria, kvalme, hududslæt, takykardi, dyspnø), cytopenier (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anæmi), infektioner (cytomegalovirus viræmi, cytomegalovirus infektion eller andre infektioner), gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning, smerter i maven og neurologiske symptomer (søvnløshed, angst). De hyppigste alvorlige bivirkninger er cytopenier, infusionsreaktioner og immunsuppression/infektioner.

Bivirkninger hos 1. linje-patienter

Sikkerhedsdata hos 1. linje-B-CLL-patienter er baseret på bivirkninger, der forekom under forsøget hos 147 patienter, der deltog i en randomiseret, kontrolleret undersøgelse af MabCampath som enkeltstående behandling administreret i en dosis på 30 mg intravenøst tre gange om ugen i op til 12 uger, inklusive dosisoptrappingsperioden. Ca. 97% af 1. linje-patienterne oplevede bivirkninger; de mest almindeligt indberettede bivirkninger hos 1. linje-patienterne forekom sædvanligvis i den første behandlingsuge.

Inden for hver frekvensgruppering præsenteres bivirkninger observeret under behandlingen eller inden for 30 dage efter gennemført behandling med MabCampath efter faldende grad.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Cytomegalovirus viræmi	Pneumoni	Sepsis
	Cytomegalovirus-infektion	Bronkitis	Stafylococ-baseret bakteræmi
		Faryngitis	Tuberkulose
		Oral candidiasis:	Bronkopneumoni
			Herpes ophthalmicus
			Beta-hæmolytisk streptococinfektion
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinvejsinfektion
			Cystitis
			Tinea corporis
			Nasofaryngitis
			Rinit
Sygdomme i blod- og lymfesystemet		Febril neutropeni	Agranulocytose
		Neutropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistaxis
		Anæmi	
Sygdomme i immunsystemet:			Anafylaktisk reaktion
			Hypersensitivitet
Stofskifte- og ernæringssygdomme		Vægttab	Tumorlysesyndrom
			Hyperglykæmi
			Nedsat total protein
			Anoreksi
Psykiatriske sygdomme		Angst	
Sygdomme i nervesystemet		Synkope	Vertigo
		Svimmelhed	
		Tremor	
		Paræstesi	
		Hypoæstesi	
		Hovedpine	
Øjne			Konjunktivitis
Hjertelidelser		Cyanose	Hjertestop
		Bradykardi	Myokardieinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Atrieflimmer
			Arytmi, supraventrikulær
			Sinusbradykardi

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
			Supraventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme:	Hypotension	Hypertension	Ortostatisk hypotension
			Hedetur
			Rødmen
Respiratoriske, thorax- og mediastina-lidelser		Bronkospasme	Hypoxi
		Dyspnø	Pleural effusion
			Dysfoni
			Rinorré
Sygdomme i mave-tarmkanalen	Kvalme	Opkastning	Ileus
		Mavesmerter	Oralt ubehag
			Maveubehag
			Diarré
Sygdomme i hud og subkutane væv	Urtikaria	Allergisk dermatit	Udslæt med pruritus
	Udslæt	Pruritus	Udslæt, makuløst
		Hyperhidrose	Udslæt, erytematøst
		Erytem	Dermatitis
Sygdomme i knogler, led, muskler og bindevæv:		Myalgi	Knoglesmerter
		Muskuloskeletale smerter	Artralgi
		Rygsmarter	Muskuloskeletale brystsmarter
			Muskelspasmer
Sygdomme i nyrer og urinveje			Nedsat urinudskillelse
			Dysuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Feber	Træthed	Mucosal inflammation
	Kulderystelser	Asteni	Erytem på infusionsstedet
			Lokaliseret ødem
			Ødem på infusionsstedet
			Malaise

Der er indberettet akutte reaktioner ved infusion herunder feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, hypotension, træthed, udslæt, urticaria, dyspnø, hovedpine, pruritus og diaré. Størstedelen af disse reaktioner er milde til moderate. Akutte reaktioner ved infusion forekommer sædvanligvis under den første behandlingsuge og falder derefter væsentligt. Grad 3- eller 4-reaktioner ved infusion er ikke-almindeligt forekommende efter den første behandlingsuge.

Bivirkninger hos tidligere behandlede patienter

Sikkerhedsdata hos tidligere behandlede B-CLL patienter er baseret på 149 patienter, der deltog i enkeltgennede undersøgelser af MabCampath (Forsøg 1, 2 og 3). Mere end 80% af de tidligere behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger; de bivirkninger, der er indberettet mest almindeligt, forekommer sædvanligvis i den første behandlingsuge.

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige skal anføres først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Sepsis	Cytomegalovirus infektion	Bakterieinfektion
	Pneumoni	Pneumocystis jiroveci-infektion	Virusinfektion
	Herpes simplex	Pneumonitis	Fungal dermatitis
		Svampeinfektion	Laryngitis

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
		Candidiasis	Rinitis
		Herpes zoster	Onykomykose
		Absces	
		Urinvejsinfektion	
		Sinusitis	
		Bronkitis	
		Øvre luftvejsinfektion	
		Faryngitis	
		Infektion	
			Lymfomlignende tilstand
Godartede, ondartede og neoplasmer (herunder cyster og polypper)			
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Granulo-cytopeni	Febril neutropeni	Knoglemarvs-aplasi
	Trombo-cytopeni	Pancytopeni	Dissemineret intravaskulær koagulation
	Anæmi	Leukopeni	Hæmolytisk anæmi, nedsat haptoglobin
		Lymfopeni	Knoglemarvs-depression
		Purpura	Epistaxis
			Tandkødsblødning
			Abnorm hæmatologitest
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaktion
			Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomheds-reaktioner
Stofskifte-sygdomme og ernærings-betingede sygdomme	Anoreksi	Hyponatriæmi	Hypokalæmi
		Hypocalcæmi	Forværring af diabetes mellitus
		Vægttab	
		Dehydrering	
		Tørst	
Psykiske lidelser		Konfusion	Depersonalisation
		Angst	Personligheds-forstyrrelser
		Depression	Abnorm tankegang
		Somnolens	Impotens
		Søvnløshed	Nervøsitet
Sygdomme i nervesystemet	Hovedpine	Vertigo	Synkope
		Svimmelhed	Gangforstyrrelser
		Tremor	Dystoni
		Paræstesi	Hyperæstesi
		Hypæstesi	Neuropati
		Hyperkinesi	Smagsforstyrrelser
		Tab af smagssans	
Øjensygdomme		Konjunktivitis	Endoftalmitis
Sygdomme i det ydre og			Døvhed

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
det indre øre			Tinnitus
Hjertesygdomme		Palpitationer	Hjertestop
		Takykardi	Myokardie- infarkt
			Atrieflimmer
			Supraventrikulær takykardi
			Arytmi
			Bradykardi
			Abnormt EKG
Karsygdomme	Hypotension	Hypertension	Perifer iskæmi
		Vasospasmer	
		Rødmen	
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Dyspnø	Hypoxi	Stridor
		Hæmoptyse	Tæthed i halsen
		Bronkospasme	Pulmonal infiltration
		Hoste	Pleural effusion
			Nedsat åndedrætslyd
			Respiratorisk lidelse
Gastrointestinale sygdomme	Opkastning	Gastrointestinal blødning	Gastroenteritis
	Kvalme	Ulcerøs stomatitis	Tungeulceration
	Diarré	Stomatitis	Gingivitis
		Abdominal-smerter	Hikke
		Dyspepsi	Opstød
		Konstipation	Mundtørhed
		Flatulens	
Sygdomme i lever- og galdeveje		Abnorm leverfunktion	
Sygdomme i hud og subkutane væv	Pruritus	Bulløst udslæt	Makulo-papuløst udslæt
	Urticaria	Erytematøst udslæt	Hudlidelser
	Udslæt		
	Hyperhidrose		
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv		Artralgi	Bensmerter
		Myalgi	Hypertoni
		Knoglesmerter	
		Rygsmarter	
Sygdomme i nyre og urinveje			Hæmaturi
			Urininkontinens
			Nedsat urinproduktion
			Polyuri
			Abnorm nyrefunktion
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Kulderystelser	Brystsmerter	Lungeødem
	Feber	Influenza-lignende symptomer	Perifer ødem
	Træthed	Mucositis	Periorbitalt ødem
		Ødem i munden	Mucosal ulceration
		Ødemer	Misfarvninger på infusionsstedet

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
		Asteni	Dermatitis på infusionsstedet
		Malaise	Smerter på infusionsstedet
		Følelse af temperaturændring	
		Reaktion på infusionsstedet	
		Smerter	

Bivirkninger indberettet efter markedsføringen

Bivirkninger ved infusion: Der er indberettet alvorlige bivirkninger, som nogen gange har dødelig udgang, herunder bronkospasme, hypoksi, synkope, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), respirationsstop, myokardieinfarkt, arytmier, akut hjersteinsufficiens og hjerrestop. Alvorlige anafylaktiske og andre hypersensitivetsreaktioner, herunder anafylaktisk chok og angioødem, er indberettet efter MabCampath-behandling. Disse symptomer kan mindskes eller undgås, hvis der anvendes præmedikation og dosisoptrapning (se pkt. 4.4).

Infektøse og parasitære sygdomme: Alvorlige og sommetider fatale virale infektioner (f.eks. adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, progressiv multifokal leukoencephalopati (PML)), bakterielle infektioner (herunder tuberkulose og atypiske mykobakterier, nokardiose) protozo- (f.eks. toxoplasma gondii) og svampeinfektioner (f.eks. rinocerebral mucormycose), herunder de der skyldes reaktivering af latente infektioner, er forekommet under post-marketing overvågning. Den anbefalede antiinfektøse profylaktiske behandling synes at være effektiv til at mindske risikoen for PCP og herpes-infektioner (se pkt. 4.4).

Der er indberettet EBV-relateret lymfoproliferativ sygdom, i nogle tilfælde fatal.

Sygdomme i blod- og lymfesystem: Der er indberettet alvorlige blødningsreaktioner.

Forstyrrelser i immunsystemet: Der er indberettet tilfælde af alvorlige autoimmune fænomener, nogen gange med dødelig udgang, herunder autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anæmi, Guillain Barré-syndrom og dets kroniske form, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradiculoneuropati. En positiv Coombs' test er også set. Tilfælde med TAGVHD (Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease) er også indberettet.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme: Der er indberettet tilfælde af tumorlysesyndrom med dødelig udgang.

Sygdomme i nervesystemet: Der er set intrakraniell blødning med dødelig udgang hos patienter med trombocytopeni.

Hjertesygdomme: Kongestiv hjersteinsufficiens, kardiomyopati og nedsat ejektionsfraktion er indberettet hos patienter, der tidligere er behandlet med potentielt kardiotoxiske midler.

4.9 Overdosering

Der er patienter, som har fået gentagne dosisenheder på op til 240 mg MabCampath. Frekvensen af grad 3 eller 4 bivirkninger såsom feber, hypotension og anæmi kan være højere hos disse patienter. Der findes ingen kendt specifik antidot mod MabCampath. Behandlingen består af ophør med MabCampath og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC04.

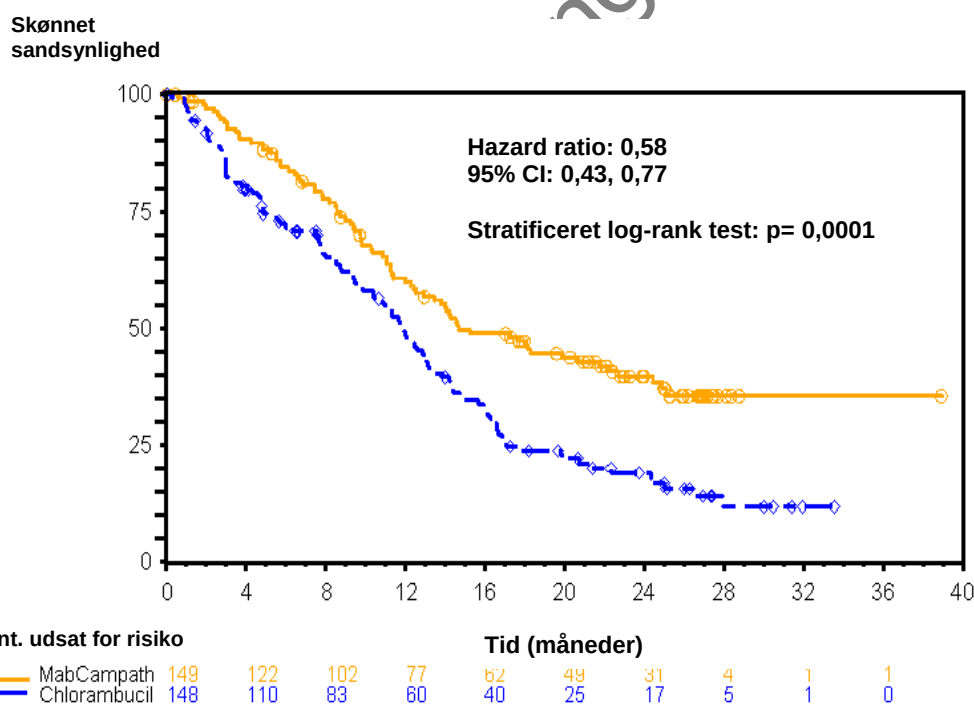
Alemtuzumab er et genetisk fremstillet humaniseret IgG1 kappa-monoklonalt antistof specifikt for et 21-28 kD lymfocyt-celleoverfladeglykoprotein (CD 52) udskilt primært på overfladen af normale eller maligne perifere blod B- og T-celle lymfocytter. Alemtuzumab blev dannet ved at indsætte seks komplementaritet-bestemmende områder fra et IgG2a rotte monoklonalt antistof i et humant IgG1 immunglobulin-molekyle.

Alemtuzumab fremkalder lyse af lymfocytter ved at binde sig til CD52, stærkt udtrykt, ikke-modulerende antigen, som befinder sig på overfladen af i det væsentlige alle B- og T-celle-lymfocytter samt monocytter, thymocytter og makrofager. Antistoffet medierer lysis af lymfocytter via komplementfiksering og antistofafhængig celledieret cytotoxicitet. Antigenet er fundet på en lille procentdel (< 5%) af granulocytterne, men ikke på erythrocytter eller trombocytter. Alemtuzumab synes ikke at ødelægge hæmatopoietiske stamceller eller progenitorceller.

1. linje-B-CLL-patienter

Sikkerhed og effektivitet for MabCampath blev evalueret i et Fase 3, open-label, randomiseret komparativt forsøg med 1. linje-patienter (tidligere ubehandlede) behandlingskrævende Rai-stadie I-IV B-CLL patienter (Undersøgelse 4). MabCampath viste sig at være chlorambucil overlegent målt ved det primære effektmål progressionsfri overlevelse (PFS) (se Figur 1).

Figur 1: Undersøgelse af progressionsfri overlevelse hos 1. linje-patienter (efter behandlingsgruppe)



De sekundære mål omfattede komplet respons (CR) og samlet respons (CR eller delvis respons), grader ved anvendelse af 1996 NCIWG kriterierne, respons-varighed, tid til alternativ behandling og sikkerhed i de to behandlingsgrene.

Resumé af 1. linje-patientpopulation og resultater

	Uafhængig oversigt over responsgrad og varighed		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-værdi
Median for alder (år)	59	60	Ikke aktuelt
RAI-stadium III/IV sygdom	33,6%	33,1%	Ikke aktuelt
Samlet respons-grad	83,2%	55,4%	<0,0001*
Komplet respons	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Delvis respons	59,1%	53,4%	Ikke aktuelt
Varighed af respons**, CR eller PR (måneder)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ikke aktuelt
K-M median (95% konfidensinterval)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Tid til alternativ behandling (måneder)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
K-M median (95% konfidensinterval)			
*Pearson chi-square test eller Exact test ** Varighed af bedst respons *** log-rank test stratificeret efter Rai gruppe (Stadium I-II vs III-IV) **** efter 4-farve flow			

Cytogene analyser hos 1. linje-B-CLL-patienter:

Den cytogenetiske profil af B-CLL vinder stigende anerkendelse som givende vigtige prognostiske informationer, og den kan forudsige respons på visse behandlinger. Ud af de 1. linje-patienter (n=282), hos hvem der var cytogene (FISH) data til rådighed ved udgangspunktet i undersøgelse 4, blev der detekteret kromosomale afvigelser hos 82%, mens normal karyotype blev detekteret hos 18%. Kromosomale afvigelser blev kategoriseret efter Döhner's hierarkiske model. Hos 1. linje-patienter behandlet med enten MabCampath eller chlorambucil var der 21 patienter med 17 q deletion, 54 patienter med 11 q deletion, 34 patienter med trisomi 12, 51 patienter med normal karyotype og 67 patienter med kun 13 q deletion.

ORR var højere hos patienter med nogen 11 q deletion (87% v 29%; $p < 0,0001$) eller kun 13 q deletion (91% v 62%; $p = 0,0087$) behandlet med MabCampath sammenlignet med chlorambucil. Der observeredes en tendens til forbedret ORR hos patienter med 17p deletion behandlet med MabCampath (64% v 20%; $p = 0,0805$). Komplette remissioner var også højere hos patienter med kun 13p deletion behandlet med MabCampath (27% v 0%; $p = 0,0009$). Median PFS var højere hos patienter med kun 13p deletion behandlet med MabCampath (24,4 v 13,0 måneder; $p = 0,0170$ stratificeret efter Rai-stadium). Der observeredes en tendens til forbedret PFS hos patienter med 17 q deletion, trisomi 12 og normal karyotype, som ikke nåede signifikans på grund af den lille populationsstørrelse.

Vurdering af CMV efter PCR:

I det randomiserede kontrollerede forsøg med 1. linje-patienter (Undersøgelse 4), blev patienter i MabCampath-grenen testet ugentligt for CMV ved hjælp af en PCR (polymerasekædereaktion) analyse fra indledning til afslutning af behandlingen, og hver 2. uge i de første to måneder efter behandlingen. I denne undersøgelse rapporterede asymptomatisk positive PCR alene for CMV hos 77/147 (52.4%) af MabCampath-behandlede patienter; symptomatisk CMV-infektion blev rapporteret mindre hyppigt hos 23/147 MabCampath-behandlede patienter (16%). I MabCampath-grenen fik 36/77 (46,8%) af patienterne med asymptomatisk PCR positiv CMV antiviral behandling, og 47/77 (61%) af disse patienter fik seponeret MabCampath-behandlingen. Tilstedeværelsen af asymptomatisk positiv PCR for CMV eller symptomatisk PCR positiv CMV infektion under behandling med MabCampath havde ingen målbar invirkning på den progressionsfri overlevelse (PFS).

Tidligere behandlede B-CLL-patienter:

Bedømmelsen af effekten af MabCampath er baseret på et samlet respons og overlevelsesprocenter. Data, som er tilgængelige fra tre ukontrollerede studier af B-CLL, er opsummeret i følgende tabel:

Effektparametre	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Antal patienter	93	32	24
Diagnostisk gruppe	B-CLL-patienter, som havde fået et alkylende middel og som ikke havde klaret fludarabin	B-CLL-patienter, som ikke havde responderet på eller som havde fået recidiv efter behandling med konventionel kemoterapi	B-CLL (plus en med prolymfocyt leukæmi (PLL)) patienter, som ikke havde responderet på eller som havde fået recidiv efter behandling med fludarabin
Medianalder (år)	66	57	62
Sygdoms karakteristika (%)			
Rai-stadium III/IV	76	72	71
B-symptom	42	31	21
Tidligere behandlinger (%):			
Alkylende stoffer	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Antal tidligere behandlinger (område)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initialt doseringsregime	Gradvis øgning fra 3 til 10 til 30 mg	Gradvis øgning fra 10 til 30 mg	Gradvis øgning fra 10 til 30 mg
Afsluttende doseringsregime	30 mg iv 3 x ugentlig	30 mg iv 3 x ugentlig	30 mg iv 3 x ugentlig
Samlet målopfyldelse (%)	33	21	29
(95% sikkerhedsinterval)	(23-43)	(8 - 33)	(11-47)
Fuldstændig målopfyldelse	2	0	0
Delvis målopfyldelse	31	21	29
Median-varighed af målopfyldelse (måneder)	7	7	11
(95% sikkerhedsinterval)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Median-tid til målopfyldelse (måneder)	2	4	4
(95% sikkerhedsinterval)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progressionsfri overlevelse (måneder)	4	5	7
(95% sikkerhedsinterval)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Overlevelse (måneder):			
(95% sikkerhedsinterval)			
Alle patienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Patienter, der responderer	33 (26-IN)	44 (28-IN)	36 (19-IN)

IN = ikke nået

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken blev beskrevet hos MabCampath-naive patienter med B-celle kronisk lymfatisk leukæmi (B-CLL), hvor tidligere behandling med purinanaloger havde slået fejl. MabCampath blev indgivet som en 2-timers intravenøs infusion efter anbefalet doseringsskema, startende med 3 mg og stigende til 30 mg 3 gange ugentlig i op til 12 uger. Farmakokinetikken for MabCampath fulgte en 2-kompartimentmodel og udviste non-lineær eliminationskinetik. Efter den sidste dosis på 30 mg var det mediane fordelingsvolumen ved steady state 0,15 l/kg (område: 0,1-0,4 l/kg) tydende på, at fordelingen primært var til de ekstracellulære væske- og plasmakompartments. Systemisk clearance faldt ved gentagen indgift på grund af nedsat receptormedieret clearance (dvs. tab af CD 52 receptorer

i periferien). Ved gentagen indgift og deraf følgende plasmakonzentrationsakkumulation nærmede eliminationshastigheden sig nul-ordenskinetik. Som sådan var halveringstiden 8 timer (område: 2-32 timer) efter den første dosis på 30 mg og den var 6 dage (område: 1-14 dage) efter den sidste dosis på 30 mg. Steady state-konzentrationer opnåedes efter ca. 6 ugers dosering. Der blev ikke observeret nogen tydelig forskel i farmakokinetik mellem mænd og kvinder, ej heller blev der observeret nogen tydelig alderseffekt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Præklinisk vurdering af alemtuzumab hos dyr har været begrænset til cynomolgus-aben på grund af det manglende udtryk af CD52 antigenet hos ikke-primater.

Lymfocytopeni var den mest almindelige behandlingsrelaterede virkning hos denne art. En let kumulativ virkning på graden af reduktion af lymfocytallet blev set i studier med gentagne doser sammenlignet med enkeltdosisstudier. Reduktionen af lymfocytallet blev hurtigt reversibel efter behandlingsophør. Reversibel neutropeni blev observeret efter daglig intravenøs eller subkutan dosering i 30 dage, men ikke efter enkeltdoser eller daglig dosering i 14 dage. Histopatologiske undersøgelsesresultater af knoglemarvsprøver viste ingen bemærkelsesværdige ændringer, som kunne tilskrives behandlingen. Enkelte intravenøse doser på 10 og 30 mg/kg fremkaldte moderat til alvorlig dosisrelateret hypotension ledsaget af let takykardi.

MabCampath Fab-binding blev observeret i lymfoide væv og det mononukleære fagocytssystem. Betydende Fab-binding blev også observeret i de mandlige forplantningsorganer (epididymis, sperma, vesicula seminalis) og huden.

Der er ikke andre fund i ovennævnte toksicitetsstudier, der giver oplysninger af betydning for den kliniske brug.

Der er ikke gennemført kort- eller langvarige dyrestudier med MabCampath m.h.p. at vurdere karcinogent eller mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumklorid
Dibasisk natriumfosfat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel bør ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Der er ingen kendte uforligeligheder med andre lægemidler. Andre lægemidler må dog ikke blandes med MabCampath-infusionen eller infunderes samtidigt gennem den samme intravenøse infusionslange.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet ampul: 3 år.

Fortyndet opløsning: MabCampath indeholder intet antimikrobielt konserveringsmiddel. MabCampath

bør anvendes inden 8 timer efter fortynding. Opløsningen kan opbevares ved 15°C - 30°C eller opbevares i køleskab. Dette kan kun accepteres, hvis tilberedningen af opløsningen finder sted under strengt aseptiske forhold og opløsningen beskyttes mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i originalemballagen for at sikre beskyttelse mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel er anført under pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar glas, Type 1-ampul, som indeholder 3 ml koncentrat

Pakningsstørrelse: æske med 3 ampuller.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ampullens indhold bør inspiceres for partikler og misfarvning forud for indgift. Hvis der er partikler til stede eller koncentratet er farvet, bør ampullen ikke anvendes.

MabCampath indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det anbefales derfor, at MabCampath tilberedes til intravenøs infusion ved anvendelse af aseptisk teknik og at den fortyndede infusionsopløsning indgives inden for 8 timer efter tilberedningen og beskyttes mod lys. Den nødvendige mængde af ampullens indhold bør via et sterilt fiberfrit, 5 µm filter med lav proteinbinding tilsættes til 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridopløsning til infusion eller 5% glukoseopløsning til infusion. Posen bør vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Sørg for, at opløsningen forbliver steril, især fordi den ikke indeholder konserveringsmidler.

Andre lægemidler må ikke blandes med MabCampath infusionen eller infunderes samtidigt gennem den samme intravenøse infusionsslange (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Latexhandsker og sikkerhedsbriller bør anvendes for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af brud på ampullen eller andet utilsigtet spild. Kvinder, der er gravide eller som prøver at blive gravide, bør ikke have med MabCampath at gøre.

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse bør iagttages. Alt spild eller affaldsstof skal bortskaffes ved forbrænding.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe BV
Goolmeer 10
1411 DD Naarden
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/193/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 06/07/2001

Dato for seneste fornyelse: 10/07/2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MabCampath 30 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indeholder 30 mg alemtuzumab

Hvert hætteglas indeholder 30 mg alemtuzumab.

Alemtuzumab er et genetisk fremstillet, humaniseret IgG1 kappa monoklonalt antistof specifikt for et 21-28 kD lymfocyt-celleoverfladeglykoprotein (CD52). Antistoffet fremstilles i en cellekultursuspension fra pattedyr (kinesisk hamsterovarie) i et næringssubstrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske.

Farveløst til let gulligt koncentrat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MabCampath er indiceret til behandling af patienter med kronisk lymfatisk B-celleleukæmi (B-CLL) for hvem fludarabin-kombinationskemoterapi ikke er hensigtsmæssig.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

I løbet af den første uges behandling bør MabCampath gives i stigende dosering: 3 mg den 1. dag, 10 mg den 2. dag og 30 mg den 3. dag under forudsætning af, at hver enkelt dosis tåles godt. Derefter er den anbefalede dosis 30 mg dagligt indgivet 3 gange om ugen, hver anden dag op til maksimalt 12 uger.

Hos de fleste patienter kan dosisøgning op til 30 mg gennemføres på 3-7 dage. Hvis der imidlertid opstår akutte, moderate til alvorlige bivirkninger som f.eks. hypotension, kulderystelser, feber, kortåndethed, kuldegysninger, hududslæt og bronkospasme (hvor nogle af reaktionerne kan skyldes cytokinfrigivelse) ved et doseringsniveau på enten 3 mg eller 10 mg, bør disse doser gentages daglig, indtil de tåles godt, før yderligere dosisoptrapning forsøges (se pkt. 4.4).

Gennemsnitlig behandlingsvarighed var 11,7 uger for 1. linje-patienter, og 9,0 uger for tidligere behandlede patienter.

Så snart en patient opfylder alle laboratoriemæssige og kliniske kriterier på en fuldstændigt respons, bør MabCampath seponeres og patienten kontrolleres. Hvis en patient bliver bedre (dvs. opnår et delvist respons eller en stabiliseret tilstand) og derefter når et plateau uden yderligere bedring i 4 uger eller mere, bør MabCampath i så fald seponeres og patienten kontrolleres. Behandlingen bør seponeres, hvis der er tegn på sygdomsprogression.

Anden samtidig lægemiddelbehandling

Præmedicinering

Patienterne bør præmedicineres med orale eller intravenøse steroider, et passende antihistaminikum og analgetikum 30-60 minutter forud for hver infusion med MabCampath ved dosisoPtrapning og på klinisk indikation derefter (se pkt. 4.4).

Profylaktiske antibiotika

Antibiotika og antivirale midler bør rutinemæssigt gives til alle patienter under hele behandlingen og efter behandlingen (se pkt. 4.4).

Dosismodifikation

Der anbefales ingen dosismodifikationer for alvorlig lymfopeni på grund af virkemekanismerne for MabCampath.

I tilfælde af alvorlig infektion eller alvorlig hæmatologisk toksisk påvirkning bør MabCampath seponeres, indtil tilfældet går i ro. Det anbefales, at MabCampath seponeres hos patienter, hvis trombocytaltal falder til $< 25.000/\mu\text{l}$ eller hvis det absolutte neutrofiletal (ANC) falder til $< 250/\mu\text{l}$. Behandling med MabCampath kan eventuelt genoptages efter at infektionen eller den toksiske reaktion er gået i ro. MabCampath bør seponeres permanent, hvis autoimmun anæmi eller autoimmun trombocytopeni forekommer. Den følgende tabel skitserer den anbefalede procedure for dosisændring efter forekomst af hæmatologisk toksicitet under behandlingen:

Hæmatologiske værdier	Dosismodifikation*
ANC $< 250/\mu\text{l}$ og/eller trombocytaltal $< 25.000/\mu\text{l}$	
Ved første forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 30 mg, når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og trombocytaltallet er $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Ved anden forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 10 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og trombocytaltallet er $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Ved tredje forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen.
$\geq 50\%$ fald fra baseline hos patienter, hvor behandling startes med baseline-ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ og/eller baseline-trombocytaltal $\leq 25.000/\mu\text{l}$.	
Ved første forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 30 mg, når baselineværdien(erne) er nået.
Ved anden forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen. Genoptag behandlingen med 10 mg, når baselineværdien(erne) er nået.
Ved tredje forekomst	Seponer MabCampath-behandlingen.

*Hvis behandlingen har været seponeret i ≥ 7 dage, startes MabCampath-behandlingen med 3 mg med optrapning til 10 mg og derefter 30 mg, alt efter hvordan patienten tåler behandlingen.

Særlige populationer

Ældre (over 65-år)

Anbefalinger som angivet ovenfor vedrørende voksne. Patienterne skal overvåges omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke gennemført nogen undersøgelser (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

MabCampaths sikkerhed og virkning hos børn under 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

MabCampath-opløsningen bør tilberedes i henhold til vejledningen i pkt. 6.6. Alle doser bør indgives som intravenøs infusion over ca. 2 timer.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for alemtuzumab, museproteiner eller hjælpestofferne
- Aktive systemiske infektioner
- HIV
- Aktive maligne tilstande
- Graviditet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Akutte bivirkninger, som kan opstå i løbet af den initiale dosisoptrapning, og hvor nogle af dem kan skyldes cytokinfrigivelse, omfatter hypotension, kulderystelser, feber, åndenød og hududslæt. Yderligere reaktioner omfatter kvalme, urtikaria, opkastning, træthed, dyspnø, hovedpine, pruritus, diarré og bronchospasme. Hyppigheden af infusionsreaktioner var højest i den første behandlingsuge og faldt i den anden eller tredje behandlingsuge hos patienter behandlet med MabCampath både som 1. linje-behandling og hos tidligere behandlede patienter.

Hvis disse hændelser er moderate til alvorlige, bør doseringen fortsætte på det samme niveau forud for hver dosisøgning, og med passende præmedicinering, indtil hver dosis tåles godt. Hvis behandlingen seponeres i mere end 7 dage bør MabCampath genoptages med gradvis dosisøgning.

Forbigående hypotension er forekommet hos patienter, der får MabCampath. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom, angina og/eller patienter, som behandles med antihypertensiva. Myokardieinfarkt og hjertestop er blevet observeret i forbindelse med infusion af MabCampath til denne patientpopulation.

Vurdering og løbende overvågning af hjertefunktion (f.eks. ekkokardiografi, hjerterytme og kropsvægt) bør overvejes hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med potentielt kardiotoxiske midler.

Når dosis øges, og når det er klinisk indiceret, anbefales det, at patienterne præmedicineres med orale eller intravenøse steroider 30-60 minutter før infusion med MabCampath. Steroider kan seponeres efter behov, så snart dosisøgningen er gennemført. Desuden kan der gives et peroralt antihistamin f.eks. difenhydramin 50 mg og et analgetikum f.eks. paracetamol 500 mg. I tilfælde af, at en akut infusionsreaktion vedvarer, kan infusionstiden forlænges op til 8 timer fra tidspunktet for tilberedningen af MabCampath som infusionsopløsning.

Svær reduktion af lymfocytallet, en forventet farmakologisk virkning af MabCampath, forekommer altid og kan være langvarig. CD4 og CD8 T-celletallet begynder at stige fra uge 8-12 under behandlingen og fortsætter med at stige i flere måneder efter seponering af behandlingen. Hos patienter, der får MabCampath som 1. linje-behandling, blev der opnået restitution af CD4+ tal til ≥ 200 celler/ μ L på 6 måneder efter behandling, 2 måneder efter behandlingen var medianen dog 183 celler/ μ L. Hos tidligere behandlede patienter, der fik MabCampath, er mediantiden for at nå et niveau på 200 celler/ μ L er 2 måneder efter den sidste infusion med MabCampath, men det kan tage mere end 12 måneder at nærme sig niveauet fra før behandlingen. Dette kan prædisponere patienterne for

opportunistiske infektioner. Det anbefales stærkt at initiere antiinfektøs profylakse (f.eks. trimetoprim/sulfametoksazol 1 tablet 2 gange dagligt, 3 gange ugentligt eller anden profylakse mod *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) og et effektivt peroralt antiherpesmiddel som f.eks. famciclovir 250 mg 2 gange dagligt), under behandlingen og i minimum 2 måneder efter afslutning af behandlingen med MabCampath eller indtil CD4+-tallet er steget til 200 celler/ μ l eller mere, afhængig af hvad der indtræffer senest.

Der kan være mulighed for en øget risiko for infektionsrelaterede komplikationer efter behandling med multiple kemoterapeutika eller biologiske præparater.

På grund af muligheden for TAGVHD (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease), bør patienter, der er blevet behandlet med MabCampath, modtage bestrålede blodprodukter.

Asymptomatisk laboratorie-positiv Cytomegalovirus (CMV) viræmi bør ikke nødvendigvis betragtes som en alvorlig infektion, der kræver seponering af behandlingen. Der bør foretages løbende klinisk vurdering for symptomatisk CMV-infektion under behandling med MabCampath i mindst 2 måneder efter afsluttet behandling.

Forbigående grad 3 eller 4 neutropeni forekommer meget almindeligt 5-8 uger efter påbegyndelse af behandlingen. Forbigående grad 3 eller 4 trombocytopeni forekommer meget almindeligt under de første 2 ugers behandling og begynder derpå at bedres hos de fleste patienter. Hæmatologisk kontrol af patienterne er derfor indiceret. Hvis der udvikles en alvorlig hæmatologisk toksisk reaktion, bør behandlingen med MabCampath seponeres, indtil tilfældet går i ro. Behandling kan genoptages, når den hæmatologiske toksiske reaktion er gået i ro (se pkt. 4.2). MabCampath bør seponeres permanent, hvis autoimmun anæmi eller autoimmun trombocytopeni forekommer.

Der bør foretages fuldstændig blodtælling og trombocytælling med regelmæssige intervaller under behandling med MabCampath og oftere hos patienter, som udvikler cytopenier.

Det foreslås ikke, at der skal udføres regelmæssig og systematisk kontrol af CD52-udtrykket som rutinemæssig klinisk procedure. Hvis fornyet behandling imidlertid overvejes, vil det være klogt at bekræfte tilstedeværelsen af CD52 udtryk. I tilgængelige data fra 1. linje-patienter behandlet med MabCampath, observeredes intet tab af CD52-ekspression omkring tidspunktet for sygdomsprogression eller død.

Patienterne kan få allergiske reaktioner eller hypersensitivitetsreaktioner på MabCampath og på murine antistoffer eller kimære-monoklonale antistoffer.

Lægemidler til behandling af hypersensitivitetsreaktioner såvel som beredskab til at indlede akut behandling i tilfælde af en reaktion under indgivelse er nødvendig (se pkt. 4.2).

Mænd og kvinder i den fertile alder bør anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen og i 6 måneder efter behandling med MabCampath (se pkt. 4.6 og 5.3).

Der er ikke foretaget undersøgelser, som specifik er rettet mod at vise relation mellem fordeling på alder og toksicitet af MabCampath. I almindelighed tåler ældre patienter (over 65 år) cytotoxisk behandling mindre godt end yngre mennesker. Da CLL forekommer almindeligt i denne ældre aldersgruppe, bør disse patienter kontrolleres omhyggeligt (se pkt. 4.2).

I undersøgelserne af 1. linje-patienter og tidligere behandlede patienter observeredes ingen væsentlige forskelle i sikkerhed og effektivitet relateret til alder. Databasernes størrelse er dog begrænset.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke gennemført egentlige undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med MabCampath. Der er ingen kendte klinisk betydende interaktioner af MabCampath med andre lægemidler. Eftersom MabCampath er et rekombinant humaniseret protein, vil en P450 formidlet interaktion ikke være forventet. Det anbefales imidlertid, at MabCampath ikke bør gives inden for 3 uger efter andre kemoterapeutika.

Selv om det ikke er undersøgt, anbefales det, at patienterne ikke får levende virale vacciner i mindst 12 måneder efter behandling med MabCampath. Evnen til at fremkalde et primært eller anamnestisk humoralt respons på enhver form for vaccine er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Det er kendt, at humant IgG passerer placenta. MabCampath kan eventuelt også passere gennem placenta og dermed potentielt forårsage depletering af føtale B- og T-lymfocytter. Der er ikke udført dyre-reproduktionsundersøgelser med MabCampath. Det vides ikke, om MabCampath kan forårsage skade på fosteret, hvis det gives til en gravid kvinde.

Fertile mænd og kvinder bør anvende effektive antikonceptionsmetoder under behandlingen og i 6 måneder efter behandling med MabCampath (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om MabCampath udskilles i modermælken. Hvis behandling er nødvendig bør amning bør ophøre under behandling og i mindst 4 uger efter behandling med MabCampath.

Fertilitet

Der er ikke foretaget definitive undersøgelser af MabCampath m.h.p. at vurdere dets invirkning på fertilitet. Det vides ikke, om MabCampath kan påvirke den menneskelige forplantningsevne (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der bør dog udvises forsigtighed, da der er rapporteret om konfusion og somnolens.

4.8 Bivirkninger

Mere end 80% af de tidligere behandlede patienter må forventes at få bivirkninger. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger forekommer i løbet af den første uges behandling. Cirka 97% af 1. linje-patienterne oplevede bivirkninger; og de hyppigst rapporterede reaktioner hos førstegangsbehandlede patienter forekom i reglen i den første uge af behandlingen.

Nedenstående tabeller rapporterer bivirkninger efter MEDDRA-systemets organklasser (MedDRA SOCs). Frekvenserne er baseret på kliniske forsøgsdata. Den mest passende MedDRA term er benyttet til at beskrive en vis reaktion og dens synonymer og relaterede betingelser.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke-almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$). Der er ingen tilgængelige informationer for hændelser, der forekommer med lavere hyppighed på grund af størrelsen af den undersøgte population; n=147 for 1. linje-patienter og n=149 for tidligere behandlede patienter

De hyppigste bivirkninger ved MabCampath er følgende: infusionsreaktioner (feber, kulderystelser, hypotension, urticaria, kvalme, hududslæt, takykardi, dyspnø), cytopenier (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anæmi), infektioner (cytomegalovirus viræmi, cytomegalovirus infektion eller andre infektioner), gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning, smerter i maven) og neurologiske symptomer (søvnløshed, angst). De hyppigste alvorlige bivirkninger er cytopenier, infusionsreaktioner og immunsuppression/infektioner.

Bivirkninger hos 1. linje-patienter

Sikkerhedsdata hos førstegangs B-CLL patienter er baseret på bivirkninger, der forekom under forsøget hos 147 patienter, der deltog i en randomiseret, kontrolleret undersøgelse af MabCampath som enkeltstående behandling administreret i en dosis på 30 mg intravenøst tre gange om ugen i op til 12 uger, inklusive dosisoptrappingsperioden. Ca. 97% af 1. linje-patienterne oplevede bivirkninger; de mest almindeligt indberettede bivirkninger hos 1. linje-patienterne forekom sædvanligvis i den første behandlingsuge.

Inden for hver frekvensgruppering præsenteres bivirkninger observeret under behandlingen eller inden for 30 dage efter gennemført behandling med MabCampath efter faldende grad.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Cytomegalovirus viræmi	Pneumoni	Sepsis
	Cytomegalovirus-infektion;	Bronkitis	Stafylococ-baseret bakteræmi
		Faryngitis	Tuberkulose
		Oral candidiasis:	Bronkopneumoni
			Herpes ophthalmicus
			Beta-hæmolytisk streptococinfektion
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinvejsinfektion
			Cystitis
			Tinea corporis
			Nasofaryngit
			Rinit
Sygdomme i blod- og lymfesystemet		Febril neutropeni	Agranulocytose
		Neutropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistaxis
		Anæmi	
Sygdomme i immunsystemet:			Anafylaktisk reaktion
			Hypersensitivitet
Stofskifte- og ernæringssygdomme		Vægttab	Tumorlyssyndrom
			Hyperglykæmi
			Nedsat total protein
			Anoreksi
Psykiatriske sygdomme		Angst	
Sygdomme i nervesystemet		Synkope	Vertigo
		Svimmelhed	
		Tremor	
		Paræstesi	
		Hypoæstesi	
		Hovedpine	
Øjne			Konjunktivit
Hjertelidelser		Cyanose	Hjertestop
		Bradykardi	Myokardieinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Atrieflimmer
			Arytmi, supraventrikulær
			Sinusbradykardi

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
			Supraventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Hypertension	Ortostatisk hypotension
			Hedetur
			Rødmen
Respiratoriske, thorax- og mediastina-lidelser		Bronkospasme	Hypoxi
		Dyspnø	Pleural effusion
			Dysfoni
			Rinorré
Sygdomme i mave-tarmkanalen	Kvalme	Opkastning	Ileus
		Mavesmerter	Oralt ubehag
			Maveubehag
			Diarré
Sygdomme i hud og subkutane væv	Urtikaria	Allergisk dermatit	Udslæt med pruritus
	Udslæt	Pruritus	Udslæt, makuløst
		Hyperhidrose	Udslæt, erytematøst
		Erytem	Dermatit
Sygdomme i knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	Knoglesmerter
		Muskuloskeletale smerter	Artralgi
		Rygsmerte	Muskuloskeletale brystsmerte
			Muskelspasmer
Sygdomme i nyrer og urinveje			Nedsat urinudskillelse
			Dysuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Feber	Træthed	Mucosal inflammation
	Kulderystelser	Asteni	Erytem på infusionsstedet
			Lokaliseret ødem
			Ødem på infusionsstedet
			Malaise

Der er indberettet akutte reaktioner ved infusion herunder feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, hypotension, træthed, udslæt, urticaria, dyspnø, hovedpine, pruritus og diarré. Størstedelen af disse reaktioner er milde til moderate. Akutte reaktioner ved infusion forekommer sædvanligvis under den første behandlingsuge og falder derefter væsentligt. Grad 3- eller 4-reaktioner ved infusion er ikke-almindeligt forekommende efter den første behandlingsuge.

Bivirkninger hos tidligere behandlede patienter

Sikkerhedsdata hos tidligere behandlede B-CLL patienter er baseret på 149 patienter, der deltog i enkeltgrenede undersøgelser af MabCampath (Forsøg 1, 2 og 3). Mere end 80% af de tidligere behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger; de bivirkninger, der er indberettet mest almindeligt, forekommer sædvanligvis i den første behandlingsuge.

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige skal anføres først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Sepsis	Cytomegalovirus-infektion;	Bakterieinfektion
	Pneumoni	Pneumocystis jiroveci infektion	Virusinfektion
	Herpes simplex	Pneumonitis	Fungal dermatitis

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
		Fungal infektion	Laryngitis
		Candidiasis	Rinitis
		Herpes zoster	Onykomykose
		Absces	
		Urinvejsinfektion	
		Sinusitis	
		Bronkitis	
		Infektion i øvre luftveje	
		Faryngitis	
		Infektion	
Neoplasmer, godartede, ondartede og uspecifiserede (inkl. cyster og polypper)			Lymfom-lignende sygdom
Sygdomme i blod- og lymfesystemet	Granulocytopeni	Febril neutropeni	Aplasi i knoglemarv
	Trombocytopeni	Pancytopeni	Dissemineret intravaskulær koagulation
	Anæmi	Leukopeni	Hæmolytisk anæmi, Nedsat haptoglobin
		Lymfopeni	Knoglemarvsdepression
		Purpura	Epistaxis
			Gingiva blødning
			Hæmatologisk test abnorm
Sygdomme i immunsystemet			Allergisk reaktion
			Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomhedsreaktioner
Stofskifte- og ernæringssygdomme	Anorexi	Hyponatræmi	Hypokalæmi
		Hypokalcæmi	Forværret diabetes mellitus
		Vægttab	
		Dehydrering	
		Tørst	
Psykiatriske sygdomme		Konfusion	Depersonalisation
		Angst	Personlighedsforstyrrelse
		Depression	Abnorm tankegang
		Somnolens	Impotens
		Insomni	Nervøsitet
Sygdomme i nervesystemet	Hovedpine	Vertigo	Synkope
		Svimmelhed	Abnorm gangart
		Tremor	Dystoni
		Paræstesi	Hyperæstesi
		Hypoæstesi	Neuropati
		Hyperkinesi	Smagsforvrængning
		Smagstab	
Øjne		Konjunktivitis	Endoftalmitis
Øre- og labyrint-lidelser			Døvhed
			Tinnitus
Hjertelidelser		Palpitation	Hjertestop
		Takykardi	Myokardieinfarkt
			Atrieflimmer

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke-almindelig
			Supraventrikulær takykardi
			Arytmi
			Bradykardi
			Abnormt EKG
Vaskulære sygdomme:	Hypotension	Hypertension	Perifer iskæmi
		Karspasme	
		Rødmen	
Respiratoriske, thorax- og mediastina-lidelser	Dyspnø	Hypoxi	Stridor
		Hæmoptyse	Tæthed i halsen
		Bronkospasme	Pulmonal infiltration
		Hoste	Pleural effusion
			Nedsatte respirationslyde
			Respiratorisk forstyrrelse
Sygdomme i mave-tarmkanalen	Opkastning	Gastrointestinal blødning	Gastroenteritis
	Kvalme	Ulcerøs stomatitis	Tungeulceration
	Diarré	Stomatitis	Gingivitis
		Mavesmerter	Hikke
		Dyspepsi	Opstød
		Konstipation	Mundtørhed
		Flatulens	
Hepatobiliære lidelser		Abnorm leverfunktion	
Sygdomme i hud og subkutane væv	Pruritus	Bulløst udslæt	Makulo-papuløst udslæt
	Urtikaria	Erytematøst udslæt	Hudsygdom
	Udslæt		
	Hyperhidrose		
Sygdomme i knogler, led, muskler og bindevæv:		Artralgi	Bensmerter
		Myalgi	Hypertoni
		Skeletsmertter	
		Rygsmertter	
Sygdomme i nyrer og urinveje			Hæmaturi
			Urininkontinens
			Nedsat urinudskillelse
			Polyuri
			Abnorm nyrefunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Kulderystelser	Brystsmertter	Lungeødem
	Feber	Influenza-lignende symptomer	Perifert ødem
	Træthed	Mucositis	Periorbitalt ødem
		Ødem i munden	Mucosal ulceration
		Ødemer	Misfarvning på infusionsstedet
		Asteni	Dematitis på infusionsstedet
		Malaise	Smerter på infusionsstedet
		Følelse af temperaturændring	
		Reaktion på infusionsstedet	
		Smerter	

Bivirkninger indberettet efter markedsføringen

Bivirkninger ved infusion: Der er indberettet alvorlige bivirkninger, som nogen gange har dødelig udgang, herunder bronkospasme, hypoksi, synkope, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), respirationsstop, myokardieinfarkt, arytmier, akut hjersteinsufficiens og hjertestop. Alvorlige anafylaktiske og andre hypersensitivetsreaktioner, herunder anafylaktisk chok og angioødem, er indberettet efter MabCampath-behandling. Disse symptomer kan mindskes eller undgås, hvis der anvendes præmedikation og dosisoptrapning (se pkt. 4.4).

Infektiøse og parasitære sygdomme: Alvorlige og sommetider fatale virale infektioner (f.eks. adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, progressiv multifokal leukoencephalopati (PML)), bakterielle infektioner (herunder tuberkulose og atypiske mykobakterier, nokardiose) protozo- (f.eks. toxoplasma gondii) og svampeinfektioner (f.eks. rinocerebral mucormycose), herunder dem der skyldes reaktivering af latente infektioner, er forekommet under post-marketing overvågning. Den anbefalede antiinfektiøse profylaktiske behandling synes at være effektiv til at mindske risikoen for PCP og herpes-infektioner (se pkt. 4.4).

Der er indberettet EBV-relateret lymfoproliferativ sygdom, i nogle tilfælde fatal.

Sygdomme i blod og lymfesystem: Der er indberettet alvorlige blødningsreaktioner.

Forstyrrelser i immunsystemet: Der er indberettet tilfælde af alvorlige autoimmune fænomener, nogen gange med dødelig udgang, herunder autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anæmi, Guillain Barré-syndrom og dets kroniske form, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradiculoneuropati. En positiv Coombs' test er også set. Tilfælde med TAGVHD (Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease) er også indberettet.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme: Der er indberettet tilfælde af tumorlysesyndrom med dødelig udgang.

Sygdomme i nervesystemet: Der er set intrakraniell blødning med dødelig udgang hos patienter med trombocytopeni.

Hjertesygdomme: Kongestiv hjersteinsufficiens, kardiomyopati og nedsat ejeptionsfraktion er indberettet i usædvanlige tilfælde hos patienter, der tidligere er behandlet med potentielt kardiotoxiske midler.

4.9 Overdosering

Der er patienter, som har fået gentagne dosisenheder på op til 240 mg MabCampath. Frekvensen af grad 3 eller 4 bivirkninger såsom feber, hypotension og anæmi kan være højere hos disse patienter. Der findes ingen kendt specifik antidot mod MabCampath. Behandlingen består af ophør med MabCampath og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC04.

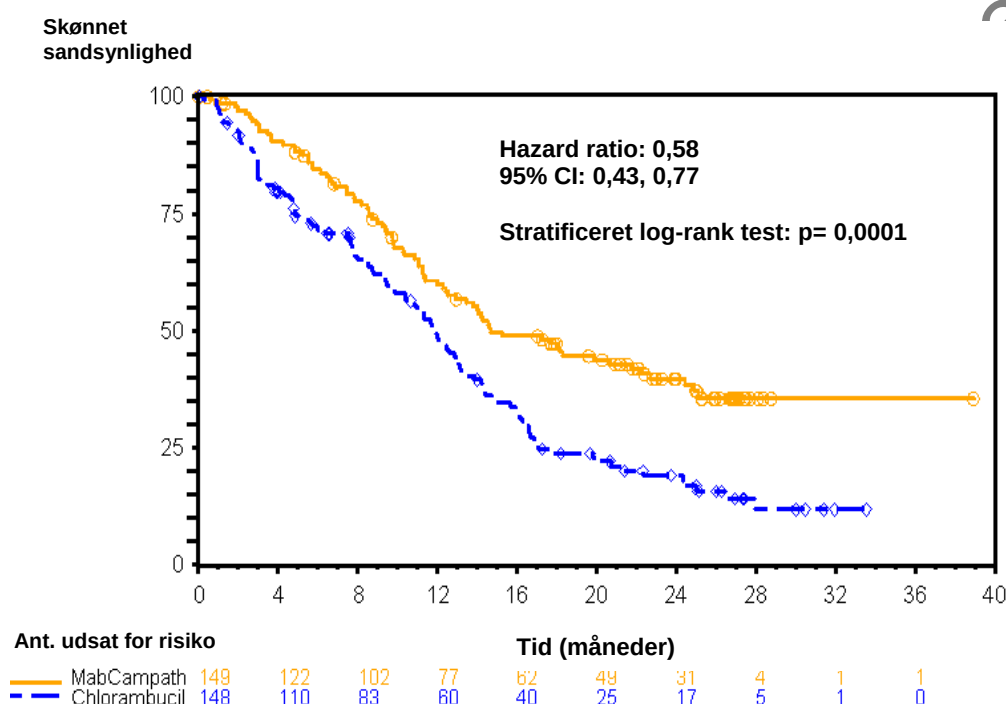
Alemtuzumab er et genetisk fremstillet humaniseret IgG1 kappa-monoklonalt antistof specifikt for et 21-28 kD lymfocyt-celleoverfladeglykoprotein (CD 52) udskilt primært på overfladen af normale eller maligne perifere blod B- og T-celle lymfocytter. Alemtuzumab blev dannet ved at indsætte seks komplementaritet-bestemmende områder fra et IgG2a rotte monoklonalt antistof i et humant IgG1 immunglobulin-molekyle.

Alemtuzumab fremkalder lyse af lymfocytter ved at binde sig til CD52, stærkt udtrykt, ikke-modulerende antigen, som befinder sig på overfladen af i det væsentlige alle B- og T-celle-lymfocytter samt monocytter, thymocytter og makrofager. Antistoffet medierer lysen af lymfocytter via komplementfiksering og antistofafhængig celledieret cytotoxicitet. Antigenet er fundet på en lille procentdel (< 5%) af granulocytterne, men ikke på erythrocytter eller trombocytter. Alemtuzumab synes ikke at ødelægge hæmatopoietiske stamceller eller progenitorceller.

1. linje-B-CLL-patienter

Sikkerhed og effektivitet for MabCampath blev evalueret i et Fase 3, open-label, randomiseret komparativt forsøg med 1. linje-patienter (tidligere ubehandlede) behandlingskrævende Rai-stadie I-IV B-CLL patienter (Undersøgelse 4). MabCampath viste sig at være chlorambucil overlegent målt ved det primære endepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) (se Figur 1).

Figur 1: Undersøgelse af progressionsfri overlevelse hos 1. linje-patienter (efter behandlingsgruppe)



De sekundære mål omfattede komplet respons (CR) og samlet respons (CR eller delvis respons), grader ved anvendelse af 1996 NCIWG kriterierne, respons-varighed, tid til alternativ behandling og sikkerhed i de to behandlingsgrene.

Resumé af 1. linje-patientpopulation og resultater

	Uafhængig oversigt over responsgrad og varighed		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-værdi
Median for alder (år)	59	60	Ikke aktuelt
Rai-stadium III/IV sygdom	33,6%	33,1%	Ikke aktuelt
Samlet respons-grad	83,2%	55,4%	<0.0001*
Komplet respons	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Delvis respons	59,1%	53,4%	Ikke aktuelt
Varighed af respons**, CR eller PR (måneder)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ikke aktuelt
K-M median (95% konfidensinterval)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Tid til alternativ behandling (måneder)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
K-M median (95% konfidensinterval)			
*Pearson chi-square test eller Exact test ** Varighed af bedst respons *** log-rank test stratificeret efter Rai gruppe (Stadium I-II vs III-IV) **** efter 4-farve flow			

Cytogene analyser hos 1. linje-B-CLL-patienter:

Den cytogene profil af B-CLL vinder stigende anerkendelse som givende vigtige prognostiske informationer, og den kan forudsige respons på visse behandlinger. Ud af de 1. linje-patienter (n=282) hos hvem der var cytogene (FISH) data til rådighed ved udgangspunktet i undersøgelse 4, blev der detekteret kromosomale afvigelser hos 82%, mens normal karyotype blev detekteret hos 18%. Kromosomale afvigelser blev kategoriseret efter Döhner's hierarkiske model. Hos 1. linje-patienter behandlet med enten MabCampath eller chlorambucil var der 21 patienter med 17 q deletion, 54 patienter med 11 q deletion, 34 patienter med trisomi 12, 51 patienter med normal karyotype og 67 patienter med kun 13 q deletion.

ORR var højere hos patienter med nogen 11q deletion (87% v 29%; $p<0,0001$) eller kun 13 q deletion (91% v 62%; $p=0,0087$) behandlet med MabCampath sammenlignet med chlorambucil. Der observeredes en tendens til forbedret ORR hos patienter med 17p deletion behandlet med MabCampath (64% v 20%; $p=0,0805$). Komplette remissioner var også højere hos patienter med kun 13q deletion behandlet med MabCampath (27% v 0%; $p=0,0009$). Median PFS var højere hos patienter med kun 13q deletion behandlet med MabCampath (24,4 v 13,0 måneder; $p=0,0170$ stratificeret efter Rai-stadium). Der observeredes en tendens til forbedret PFS hos patienter med 17 q deletion, trisomi 12 og normal karyotype, som ikke nåede signifikans på grund af den lille populationsstørrelse.

Vurdering af CMV efter PCR:

I det randomiserede kontrollerede forsøg med 1. linje-patienter (Undersøgelse 4), blev patienter i MabCampath-grenen testet ugentligt for CMV ved hjælp af en PCR (polymerasekædereaktion) analyse fra indledning til afslutning af behandlingen, og hver 2. uge i de første to måneder efter behandlingen. I denne undersøgelse rapporterede asymptomatisk positive PCR alene for CMV hos 77/147 (52,4%) af MabCampath-behandlede patienter; symptomatisk CMV-infektion blev rapporteret

mindre hyppigt hos 23/147 MabCampath-behandlede patienter (16%). I MabCampath-grenen fik 36/77 (46,8%) af patienterne med asymptomatisk PCR positiv CMV antiviral behandling, og 47/77 (61%) af disse patienter fik seponeret MabCampath-behandlingen. Tilstedeværelsen af asymptomatisk positiv PCR for CMV eller symptomatisk PCR positiv CMV infektion under behandling med MabCampath havde ingen målbar invirkning på den progressionsfri overlevelse (PFS).

Tidligere behandlede B-CLL-patienter:

Bedømmelsen af effekten af MabCampath er baseret på et samlet respons og overlevelsescrocenter. Data, som er tilgængelige fra tre ukontrollerede studier af B-CLL, er opsummeret i følgende tabel:

Effektparametre	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Antal patienter	93	32	24
Diagnostisk gruppe	B-CLL-patienter, som havde fået et alkylerende middel og som ikke havde klaret fludarabin	B-CLL-patienter, som ikke havde responderet på eller som havde fået recidiv efter behandling med konventionel kemoterapi	B-CLL (plus en med prolymfocyt leukæmi (PLL)) patienter, som ikke havde responderet på eller som havde fået recidiv efter behandling med fludarabin
Medianalder (år)	66	57	62
Sygdomskaraktetika (%)			
Rai-stadium III/IV	76	72	71
B-symptom	42	31	21
Tidligere behandlinger (%):			
Alkylerende stoffer	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Antal tidligere behandlinger (område)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initialt doseringsregime	Gradvis øgning fra 3 til 10 til 30 mg	Gradvis øgning fra 10 til 30 mg	Gradvis øgning fra 10 til 30 mg
Afsluttende doseringsregime	30 mg iv 3 x ugentlig	30 mg iv 3 x ugentlig	30 mg iv 3 x ugentlig
Samlet målopfyldelse (%)	33	21	29
(95% sikkerhedsinterval)	(23-43)	(8 - 33)	(11-47)
Fuldstændig målopfyldelse	2	0	0
Delvis målopfyldelse	31	21	29
Median-varighed af målopfyldelse (måneder)	7	7	11
(95% sikkerhedsinterval)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Median-tid til målopfyldelse (måneder)	2	4	4
(95% sikkerhedsinterval)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progressionsfri overlevelse (måneder)	4	5	7
(95% sikkerhedsinterval)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Overlevelse (måneder):			
(95% sikkerhedsinterval)			
Alle patienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Patienter, der responderer	33 (26-IN)	44 (28-IN)	36 (19-IN)
IN = ikke nået			

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken blev beskrevet hos MabCampath-naive patienter med B-celle kronisk lymfatisk leukæmi (B-CLL), hvor tidligere behandling med purinanaloger havde slået fejl. MabCampath blev indgivet som en 2-timers intravenøs infusion efter anbefalet doseringsskema, startende med 3 mg og stigende til 30 mg 3 gange ugentlig i op til 12 uger. Farmakokinetikken for MabCampath fulgte en 2-kompartimentmodel og udviste non-lineær eliminationskinetik. Efter den sidste dosis på 30 mg var det mediane fordelingsvolumen ved steady state 0,15 l/kg (område: 0,1-0,4 l/kg) tydende på, at fordelingen primært var til de ekstracellulære væske- og plasmakompartments. Systemisk clearance faldt ved gentagen indgift på grund af nedsat receptormedieret clearance (dvs. tab af CD 52 receptorer i periferien). Ved gentagen indgift og deraf følgende plasmakoncentrationsakkumulation nærmede eliminationshastigheden sig nul-ordenskinetik. Som sådan var halveringstiden 8 timer (område: 2-32 timer) efter den første dosis på 30 mg og den var 6 dage (område: 1-14 dage) efter den sidste dosis på 30 mg. Steady state-koncentrationer opnåedes efter ca. 6 ugers dosering. Der blev ikke observeret nogen tydelig forskel i farmakokinetik mellem mænd og kvinder, ej heller blev der observeret nogen tydelig alderseffekt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Præklinisk vurdering af alemtuzumab hos dyr har været begrænset til cynomolgus-aben på grund af det manglende udtryk af CD52 antigenet hos ikke-primater.

Lymfocytopeni var den mest almindelige behandlingsrelaterede virkning hos denne art. En let kumulativ virkning på graden af reduktion af lymfocytallet blev set i studier med gentagne doser sammenlignet med enkeltdosistudier. Reduktionen af lymfocytallet blev hurtigt reversibel efter behandlingsophør. Reversibel neutropeni blev observeret efter daglig intravenøs eller subkutan dosering i 30 dage, men ikke efter enkeltdoser eller daglig dosering i 14 dage. Histopatologiske undersøgelsesresultater af knoglemarvsprøver viste ingen bemærkelsesværdige ændringer, som kunne tilskrives behandlingen. Enkelte intravenøse doser på 10 og 30 mg/kg fremkaldte moderat til alvorlig dosisrelateret hypotension ledsaget af let takykardi.

MabCampath Fab-binding blev observeret i lymfoide væv og det mononukleære fagocytssystem. Betydende Fab-binding blev også observeret i de mandlige forplantningsorganer (epididymis, sperma, vesicula seminalis) og huden.

Der er ikke andre fund i ovennævnte toksicitetsstudier, der giver oplysninger af betydning for den kliniske brug.

Der er ikke gennemført kort- eller langvarige dyrestudier med MabCampath m.h.p. at vurdere karcinogent eller mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumklorid
Dibasisk natriumfosfat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel bør ikke opløses med andre opløsningsmidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Der er ingen kendte uforlideligheder med andre lægemidler. Andre lægemidler må dog ikke blandes med MabCampath-infusionen eller infunderes samtidigt gennem den samme intravenøse infusionslange.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 3 år.

Fortyndet opløsning: MabCampath indeholder intet antimikrobielt konserveringsmiddel. MabCampath bør anvendes inden 8 timer efter fortynding. Opløsningen kan opbevares ved 15°C - 30°C eller opbevares i køleskab. Dette kan kun accepteres, hvis tilberedningen af opløsningen finder sted under strengt aseptiske forhold og opløsningen beskyttes mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C)

Må ikke nedfryses.

Opbevares i originalemballagen for at sikre beskyttelse mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel er anført under pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar glas, Type 1-hætteglas, lukket med gummiprop, som indeholder 1 ml koncentrat

Pakningsstørrelse: æske med 3 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hætteglassets indhold bør inspiceres for partikler og misfarvning forud for indgift. Hvis der er partikler til stede eller koncentratet er farvet, bør hætteglasset ikke anvendes.

MabCampath indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det anbefales derfor, at MabCampath tilberedes til intravenøs infusion ved anvendelse af aseptisk teknik og at den fortyndede infusionsopløsning indgives inden for 8 timer efter tilberedningen og beskyttes mod lys. Den nødvendige mængde af hætteglassets indhold bør tilsættes til 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid opløsning til infusion eller 5% glukoseopløsning til infusion. Posen bør vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Sørg for, at opløsningen forbliver steril, især fordi den ikke indeholder konserveringsmidler.

Andre lægemidler må ikke blandes med MabCampath infusionen eller infunderes samtidigt gennem den samme intravenøse infusionslange (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Latexhandsker og sikkerhedsbriller bør anvendes for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af brud på ampullen eller andet utilsigtet spild. Kvinder, der er gravide eller som prøver at blive gravide, bør ikke have med MabCampath at gøre.

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse bør iagttages. Alt spild eller affaldsstof skal bortskaffes ved forbrænding.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Brug af latexhandsker og sikkerhedsbriller anbefales for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af brud på hætteglasset eller andet utilsigtet spild.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/193/002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 06/07/2001
Dato for seneste fornyelse: 10/07/2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Tyskland

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgien

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstraße 178
13342 Berlin
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med de lokale myndigheder blive enige om indholdet i en informationsbrochure.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, der foreskriver MabCampath, modtager en informationspakke til sundhedspersonalet der indeholder følgende:

- Informationsbrochure
- Produktresumé (SPC) samt indlægsseddel og etikettering

Informationsbrochuren skal indeholde følgende punkter:

- Risiko for opportunistiske infektioner, specielt CMV-viraemia
- Anbefaling om at undlade vaccination med levende vacciner i mindst 12 måneder efter MabCampath-behandlingen
- Risiko for infusionsreaktioner

- o Behov for præmedicinering
- o At behandling for hypersensitivitetsreaktioner, herunder forholdsregler for genoplivning, skal være tilgængelig under administration
- o At risikoen for infusionsreaktioner er højest i behandlingens første uge
- o At såfremt reaktionen er moderat eller alvorlig, bør dosering fortsætte på samme niveau (dvs. ingen dosisoptrapning), indtil hver dosis tolereres godt.
- o At såfremt behandlingen seponeres i mere end 7 dage, skal MabCampath genindsættes med gradvis dosisoptrapning

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med at indsende årlige periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSURs), hvis ikke andet specificeres af CHMP.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version i henhold til version 3.3, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MabCampath 10 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alemtuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 10 mg alemtuzumab
Hver ampul indeholder 30 mg alemtuzumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dibasisk
natriumfosfat og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 x 3 ml ampuller
30 mg/3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen før brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstiden for det fortyndede lægemiddel er anført i indlægssedlen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses

Opbevares i originalemballagen for at sikre beskyttelse mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Spild eller affaldsmateriale skal destrueres ved forbrænding.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Markedsføringstilladelsen:

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/193/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

MabCampath 10 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alemtuzumab
Til intravenøs brug

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 mg/3 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MabCampath 30 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alemtuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 30 mg alemtuzumab.
Hvert hætteglas indeholder 30 mg alemtuzumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dibasisk
natriumfosfat og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 x 1 ml hætteglas
30 mg/ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstiden for det fortyndede lægemiddel er anført i indlægssedlen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses

Opbevares i originalemballagen for at sikre beskyttelse mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Spild eller affaldsmateriale skal destrueres ved forbrænding.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Markedsføringstilladelsen:

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/193/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget for krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

MabCampath 30 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Alemtuzumab
Til intravenøs brug

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 mg/ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

MabCampath 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske. Alemtuzumab

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret MabCampath til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MabCampath
3. Sådan skal du bruge MabCampath
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

MabCampath anvendes til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som er kræft i lymfocytterne (en type hvide blodceller). Det anvendes til patienter, hvor kombinationsbehandling med fludarabin (en anden medicin, der anvendes ved leukæmi) er uhensigtsmæssig.

Det aktive stof i MabCampath, alemtuzumab, er et monoklonalt antistof. Et monoklonalt antistof er et antistof (en type protein), der er beregnet til at genkende og binde sig til en bestemt struktur (et såkaldt antigen), som findes i bestemte celler i kroppen. Ved CLL produceres der for mange lymfocytter. Alemtuzumab er designet, så det kan binde sig til et glykoprotein (et protein, der er dækket af sukkermolekyler), som findes på lymfocytters overflade. Som resultat af denne binding dør lymfocytterne, og det hjælper med til at holde CLL under kontrol.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE MABCAMPATH

Brug ikke MabCampath

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for alemtuzumab eller over for proteiner af lignende oprindelse eller ethvert af de øvrige indholdsstoffer i MabCampath (se pkt. 6 "Yderligere oplysninger". Din læge vil derfor informere dig.
- hvis du har en infektion.
- hvis du har HIV.
- hvis du har en anden aktiv ondartet lidelse.
- hvis du er gravid (se også "Graviditet").

Vær ekstra forsigtig med at bruge MabCampath:

Når du **første gang** får MabCampath, kan du måske komme ud for bivirkninger hurtigt efter de første infusioner (se pkt. 4 "Bivirkninger"). Disse bivirkninger vil efterhånden mindskes, når behandlingen fortsættes.

Du vil desuden muligvis få:

- **steroider, antihistaminer eller smertestillende stoffer** (behandling for feber) for at hjælpe med til at lindre nogle af bivirkningerne.

Doseringen af MabCampath vil ikke blive øget, førend bivirkningerne er mindsket.

Behandling med MabCampath kan nedsætte din naturlige modstandskraft overfor infektioner.

- Du vil muligvis få **antibiotika** og **midler mod virus** for at give dig en ekstra beskyttelse.

Mens du er i behandling med MabCampath samt i mindst to måneder derefter vil du blive undersøgt for symptomer på en bestemt type virusinfektion ved navn *CMV (cytomegalovirus)*.

Din læge vil kontrollere dig nøje, hvis du

- har **hjertesygdom eller brystsmert**, og/eller du får behandling for at nedsætte **forhøjet blodtryk**, da MabCampath eventuelt kan forværre disse tilstande. Patienter med disse tilstande kan have en højere risiko for hjerteanfald.
- tidligere er blevet behandlet med **kemoterapi** eller **almindelige lægemidler**, som har en stor risiko for at forårsage hjerteskrader, kan din læge vælge at overvåge din hjertefunktion (EKG, hjerterytme, kropsvægt), mens du får MabCampath.
- får andre bivirkninger, som for det meste er blodsygdomme, ved at tage MabCampath. Din læge vil omhyggeligt kontrollere virkningerne af behandlingen og dit forløb ved at undersøge dig og ved regelmæssigt at tage blodprøver til analyse.
- er over 65 år, fordi du måske kan være mere intolerant over for medicinen end andre patienter.

Mens du modtager infusionen, kan du komme ud for en **allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion** over for MabCampath-opløsningen, især over for de proteiner, den indeholder. Hvis det sker, vil din læge sørge for at behandle dem.

På grund af risikoen for en fatal reaktion ved **transfusion** af et hvilket som helst blodprodukt efter behandling med MabCampath, bør du tale med din læge om **bestråling af blodprodukter**, inden du får transfusionen. Informer din læge, hvis du kommer ud for ikke-almindelige symptomer efter en transfusion.

MabCampath må ikke anvendes til børn under 17 år eller til patienter, som har nyre- eller leverlidelser.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Især bør du **ikke** tage MabCampath, hvis du indenfor de seneste 3 uger har taget et **andet stof til behandling af cancer**.

Du bør heller ikke under behandlingen og i mindst 12 måneder efter afslutningen af din behandling blive vaccineret med vacciner med levende virus. Tal med din læge inden enhver form for vaccination.

Graviditet

MabCampath må ikke gives til patienter, som er gravide, og derfor skal du, hvis du:

- er gravid eller tror du kan være gravid, oplyse det til din læge omgående.
- er en kvinde i den fertile alder eller en fertil mand, anvende effektive svangerskabsforebyggende metoder, før du starter behandlingen, under behandlingen og 6 måneder efter behandlingen.

Amning

Du bør ophøre med amning, når du starter din behandling og du bør ikke begynde amning igen før mindst 4 uger efter, du har afsluttet din behandling og du har konsulteret lægen om sagen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke gennemført undersøgelser af MabCampaths virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Du skal dog udvise forsigtighed, da der er set forvirring og søvnighed. Du bør spørge din læge til råds.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE MABCAMPATH

MabCampath administreres ind i en af dine vener via et drop (se også 'oplysninger tiltænkt læger og sundhedspersonale').

Hver gang du får MabCampath, vil det tage omkring 2 timer for hele opløsningen at komme ind i dit blod.

Behandlingen med MabCampath kan fortsætte i op til 12 uger afhængig af dit forløb.

I løbet af den første uge vil din læge langsomt øge mængden af MabCampath for at mindske muligheden for, at du får bivirkninger, og for at give din krop mulighed for bedre at kunne tåle MabCampath.

Hvis du kommer ud for tidlige bivirkninger, kan du vende tilbage til de mindre doser i begyndelsen, indtil bivirkningerne forsvinder eller mindskes. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig og beslutte hvilke mængder af MabCampath, det er passende at give dig i løbet af hele din behandlingsperiode.

Hvis du har fået for meget MabCampath

Din læge vil behandle dig på passende måde, hvis du får bivirkninger.

4. BIVIRKNINGER

MabCampath kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Din læge kan give dig anden medicin eller ændre din dosering for at hjælpe med at reducere evt. bivirkninger (se pkt. 2 "Vær særlig forsigtig").

Alvorlige bivirkninger, herunder åndedrætsbesvær, lungebetændelse, voldsom kortåndethed, besvimelse, hjerteanfald, lavt antal røde blodlegemer og lavt antal blodplader, infektioner, blødning i hjernen (intrakraniell blødning) er forekommet med dødelig udgang. Sygdomme relateret til et overaktivt immunsystem, hvor dit immunsystem angriber din egen krop, kan medføre et lavt antal røde blodlegemer, et lavt antal blodplader og/eller hvide blodlegemer og neurologiske sygdomme, og disse kan ligeledes være dødelige. **Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger.**

Endvidere er der indberetninger om tests, som viser tilstedeværelse af antistoffer, der kan ødelægge de røde blodlegemer (Coombs' test).

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 behandlede ved afprøvning på patienter):

Almindeligvis forekommer en eller flere af disse bivirkninger i løbet af den første uge efter starten på behandlingen:

- feber, kulderystelser, svedeture, kvalme (utilpashed), opkastning, lavt blodtryk, lavt antal hvide/røde blodlegemer, infektioner, herunder lungebetændelse og blodforgiftning, irritation

og/eller blærer i munden, lavt antal blodplader, træthed, hududslæt, kløe, røde, hævede områder på huden, kortåndethed, hovedpine, diaré og appetitløshed.

Det er sædvanligvis kun lette eller moderate problemer, og de mindskes gradvist under behandlingen.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 behandlede ved afprøvning på patienter):

- højt blodtryk, hurtig eller langsom hjerterytme, følelse af at hjertet farer af sted, kramper i blodkarrene
- ansigtsrødme, misfarvning af huden
- ændring af smagssans
- nedsat berøringssans
- svimmelhed, fornemmelse af at det hele kører rundt, besvimelse, rystende eller skælvende bevægelser, følelse af rastløshed
- øjenbetændelse (f.eks. conjunctivitis)
- prikkende, stikkende eller brændende fornemmelser på huden
- abnorm leverfunktion, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, afgang af tarmluft
- betændelse, irritation og/eller stramhed i lungerne, svælget og/eller bihuler, for ringe iltforsyning til kroppens organer, hoste, ophostning af blod.
- blødninger i underlivet (f.eks. i mave og tarm)
- reaktioner på stedet for indsprøjtning, herunder rødme, hævelse, smerte, blå mærker, betændelse
- almen følelse af utilpashed, svaghed, smerter forskellige steder i kroppen (muskler, ryg, bryst, knogler, led, mave og tarm)
- vægttab, udtørring, tørst, hævede underben, følelse af temperaturskift, lavt kalcium- eller natriumindhold i blodet
- influenza-lignende symptomer
- bylder, hudrødmen eller allergiske hudreaktioner, blæredannelse på huden
- forvirring, angst, depression, søvnløshed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 1000 behandlede ved afprøvning på patienter):

- forstyrrelser af knoglemarvens funktion
- hjertelidelser (hjertestop, hjerleanfald, hjertekongestion, uregelmæssig hjerterytme)
- blodsygdomme (abnorm størkning af blodet, mindsket æggehvitestof, lavt kaliumindhold)
- højt blodsukker, forværret diabetes
- blødning og infektion i tandkødet, blærer på tungen, næseblod
- væske i lungerne, vejrtrækningsbesvær, ru, hvæsende lyd ved vejrtrækning, rindende næse, abnorme lungefund, sygdomme i lymfeknuderne
- nervøsitet, unormale tanker
- hævelse omkring øjnene
- ringende lyde i ørerne, døvhed
- hikke, bøvsnings
- hæshed
- abnorm nyrefunktion
- lammelse i tyndtarmen
- impotens
- usikkerhed, øget muskelspænding
- usædvanligt forøget eller ændret følsomhed over for berøring
- unormal fornemmelse eller bevægelse
- smerter ved vandladning, nedsat urindannelse, øget vandladningstrang, blod i urinen, inkontinens
- tumor lysis-syndrom (forstyrrelse i stofskiftet, der begynder med smerte i siden og blod i urinen).

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke MabCampath efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen og hætteglassets etiket. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

MabCampath bør anvendes inden 8 timer efter fortynding. Opløsningen kan opbevares ved 15°C - 30°C eller opbevares i køleskab.

Brug ikke MabCampath, hvis der er tegn på partikulært materiale eller misfarvning inden administreringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

MabCampath indeholder:

- Aktivt stof: alemtuzumab
1 ml indeholder 10 mg alemtuzumab. Hvert hætteglas indeholder 30 mg alemtuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dibasisk natriumfosfat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

MabCampath er en koncentreret opløsning til infusion, der leveres i et hætteglas
Hver pakning med MabCampath indeholder 3 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holland

Fremstiller

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstraße 178, 13342 Berlin, Tyskland.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om denne medicin, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Джензайм ЕООД
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 32712600

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 21243 4228

France

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

United Kingdom/Ireland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i

Yderligere information om denne medicin er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under den første behandlingsuge gives 3 mg MabCampath på dag 1, derefter 10 mg på dag 2, og 30 mg på dag 3, afhængig af tolerans. MabCampath gives med 30 mg 3 gange om ugen på skiftende dage i op til 12 uger.

Ampulindholdet bør inspiceres for partikler og misfarvning forud for indgift. Hvis der er partikler til stede eller opløsningen er farvet, bør ampullen ikke anvendes.

MabCampath indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det anbefales derfor, at MabCampath tilberedes til intravenøs infusion ved anvendelse af aseptisk teknik og at den fortyndede infusionsopløsning indgives indenfor 8 timer efter tilberedning og beskyttet mod lys. Den påkrævede mængde af ampullens indhold bør via et sterilt, fiberfrit, 5 µm filter med lav proteinbinding sættes til 100 ml 0,9% natriumkloridopløsning til infusion eller 5% glukoseopløsning til infusion. Posen bør vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Man skal sørge for at sikre den tilberedte opløsnings sterilitet, specielt da den ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre lægemidler bør ikke blandes med MabCampath-infusionsopløsningen eller samtidigt infunderes gennem den samme intravenøse adgang.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Latexhandsker og sikkerhedsbriller bør anvendes for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af

brud på ampullen eller andet utilsigtet spild. Kvinder, der er gravide eller som prøver at blive gravide, bør ikke have med MabCampath at gøre.

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse bør iagttages. Alt spild eller affaldsstof skal bortskaffes ved forbrænding.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Brug af latexhandsker og sikkerhedsbriller anbefales for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af brud på ampullen eller andet utilsigtet spild.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

MabCampath 30 mg/ml koncentrat til infusionsvæske. Alemtuzumab

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret MabCampath til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MabCampath
3. Sådan skal du bruge MabCampath
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

MabCampath anvendes til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som er kræft i lymfocytterne (en type hvide blodceller). Det anvendes til patienter, hvor kombinationsbehandling med fludarabin (en anden medicin, der anvendes ved leukæmi) ikke er hensigtsmæssig.

Det aktive stof i MabCampath, alemtuzumab, er et monoklonalt antistof. Et monoklonalt antistof er et antistof (en type protein), der er beregnet til at genkende og binde sig til en bestemt struktur (et såkaldt antigen), som findes i bestemte celler i kroppen. Ved CLL produceres der for mange lymfocytter. Alemtuzumab er designet, så det kan binde sig til et glykoprotein (et protein, der er dækket af sukkermolekyler), som findes på lymfocytters overflade. Som resultat af denne binding dør lymfocytterne, og det hjælper med til at holde CLL under kontrol.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE MABCAMPATH

Brug ikke MabCampath

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for alemtuzumab eller over for proteiner af lignende oprindelse eller ethvert af de øvrige indholdsstoffer i MabCampath (se pkt. 6 "Yderligere oplysninger". Din læge vil derfor informere dig.
- hvis du har en infektion.
- hvis du har HIV.
- hvis du har en anden aktiv ondartet lidelse.
- hvis du er gravid (se også "Graviditet").

Vær ekstra forsigtig med at bruge MabCampath

Når du **første gang** får MabCampath, kan du måske komme ud for bivirkninger hurtigt efter de første infusioner (se pkt. 4 "Bivirkninger"). Disse bivirkninger vil efterhånden mindskes, når behandlingen fortsættes.

Du kan desuden få

- **steroider, antihistaminer eller smertestillende stoffer** (behandling for feber) for at hjælpe med til at lindre nogle af bivirkningerne.

Doseringen af MabCampath vil ikke blive øget, førend bivirkningerne er mindsket.

Behandling med MabCampath kan nedsætte din naturlige modstandskraft overfor infektioner.

- Du vil muligvis få **antibiotika** og **midler mod virus** for at give dig en ekstra beskyttelse.

Mens du er i behandling med MabCampath samt i mindst to måneder derefter vil du blive undersøgt for symptomer på en bestemt type virusinfektion ved navn *CMV (cytoegalovirus)*.

Din læge vil kontrollere dig nøje, hvis du

- har **hjertesygdom eller bryst smerter**, og/eller du får behandling for at nedsætte **forhøjet blodtryk**, da MabCampath eventuelt kan forværre disse tilstande. Patienter med disse tilstande kan have en højere risiko for hjerteanfald.
- tidligere er blevet behandlet med kemoterapi eller almindelige lægemidler, som har en stor risiko for at forårsage hjerteskrader, kan din læge vælge at overvåge din hjertefunktion (EKG, hjerterytme, kropsvægt), mens du får MabCampath.
- får andre bivirkninger, som for det meste er blodsygdomme, af at tage MabCampath. Din læge vil omhyggeligt kontrollere virkningerne af behandlingen og dit forløb ved at undersøge dig og ved regelmæssigt at tage blodprøver til analyse.
- er over 65 år, fordi du måske kan være mere intolerant over for medicinen end andre patienter.

Mens du modtager infusionen, kan du komme ud for en **allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion** over for MabCampath-opløsningen, især over for de proteiner, den indeholder. Hvis det sker, vil din læge sørge for at behandle den.

På grund af risikoen for en fatal reaktion ved **transfusion** af et hvilket som helst blodprodukt efter behandling med MabCampath bør du tale med din læge om **bestråling af blodprodukter**, inden du får transfusionen.

MabCampath må ikke anvendes til børn under 17 år eller til patienter, som har **nyre- eller leverlidelser**.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Især bør du **ikke** tage MabCampath, hvis du indenfor de seneste 3 uger har taget et **andet stof til behandling af cancer**.

Du bør heller ikke under behandlingen og i mindst 12 måneder efter afslutningen af din behandling blive vaccineret med vacciner med levende virus. Tal med din læge inden enhver form for vaccination.

Graviditet

MabCampath må ikke gives til patienter, som er gravide. Derfor skal du, hvis du:

- er gravid eller tror du kan være gravid, oplyse det til din læge omgående.
- er en kvinde i den fertile alder eller en fertil mand, anvende effektive svangerskabsforebyggende metoder, før du starter behandlingen, under behandlingen og 6 måneder efter behandlingen.

Amning

Du bør ophøre med amning, når du starter din behandling og du bør ikke begynde amning igen før mindst 4 uger efter, du har afsluttet din behandling og du har konsulteret lægen om sagen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke gennemført undersøgelser af MabCampaths virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Du skal dog udvise forsigtighed, da der er set forvirring og søvnighed. Du bør spørge din læge til råds.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE MABCAMPATH

MabCampath administreres ind i en af dine vener via et drop (se også 'oplysninger tiltænkt læger og sundhedspersonale').

Hver gang du får MabCampath, vil det tage omkring 2 timer for hele opløsningen at komme ind i dit blod.

Behandlingen med MabCampath kan fortsætte i op til 12 uger afhængig af dit forløb.

I løbet af den første uge vil din læge langsomt øge mængden af MabCampath for at mindske muligheden for, at du får bivirkninger, og for at give din krop mulighed for bedre at kunne tåle MabCampath.

Hvis du kommer ud for tidlige bivirkninger kan du vende tilbage til de mindre doser i begyndelsen, indtil bivirkningerne forsvinder eller mindskes. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig og beslutte hvilke mængder af MabCampath, det er passende at give dig i løbet af hele din behandlingsperiode.

Hvis du har fået for meget MabCampath

Din læge vil behandle dig på passende måde, hvis du får bivirkninger.

4. BIVIRKNINGER

MabCampath kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Din læge kan give dig anden medicin eller ændre din dosering for at hjælpe med at reducere evt. bivirkninger (se pkt. 2 "Vær særlig forsigtig").

Alvorlige bivirkninger herunder åndedrætsbesvær, lungebetændelse, voldsom kortåndethed, besvimelse, hjerteanfald, lavt antal røde blodlegemer og lavt antal blodplader, infektioner, blødning i hjernen (intrakraniell blødning) er forekommet med dødelig udgang. Sygdomme relateret til et overaktivt immunsystem, hvor dit immunsystem angriber din egen krop, kan medføre et lavt antal røde blodlegemer, et lavt antal blodplader og/eller hvide blodlegemer og neurologiske sygdomme, og disse kan ligeledes være dødelige. **Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger.**

Endvidere er der indberetninger om tests, som viser tilstedeværelse af antistoffer, der kan ødelægge de røde blodlegemer (Coombs' test).

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 behandlede ved afprøvning på patienter):

Almindeligvis forekommer en eller flere af disse bivirkninger i løbet af den første uge efter starten på behandlingen:

- feber, kulderystelser, svedeture, kvalme (utilpashed), opkastning, lavt blodtryk, lavt antal hvide/røde blodlegemer, infektioner, herunder lungebetændelse og blodforgiftning, irritation

og/eller blærer i munden, lavt antal blodplader, træthed, hududslæt, kløe, røde hævede læsioner i huden, kortåndethed, hovedpine, diaré og appetitløshed.

Det er sædvanligvis kun lette eller moderate problemer, og de mindskes gradvist under behandlingen.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 behandlede ved afprøvning på patienter):

- højt blodtryk, hurtig eller langsom hjerterytme, følelse af at hjertet farer af sted, kramper i blodkarrene
- ansigtsrødme, misfarvning af huden
- ændring af smagssans
- nedsat berøringssans
- svimmelhed, fornemmelse af at det hele kører rundt, besvimelse, rystende eller skælvende bevægelser, følelse af rastløshed
- øjenbetændelse (f.eks. conjunctivitis)
- prikkende, stikkende eller brændende fornemmelser på huden
- abnorm leverfunktion, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, afgang af tarmluft
- betændelse, irritation og/eller stramhed i lungerne, svælget og/eller bihuler, for ringe iltforsyning til kroppens organer, hoste, ophostning af blod.
- blødninger i underlivet (f.eks. i mave og tarm)
- reaktioner på stedet for indsprøjtning, herunder rødme, hævelse, smerte, blå mærker, betændelse
- almen følelse af utilpashed, svaghed, smerter forskellige steder i kroppen (muskler, ryg, bryst, knogler, led, mave, tarm)
- vægttab, udtørring, tørst, hævede underben, følelse af temperaturskift, lavt kalcium- eller natriumindhold i blodet
- influenza-lignende symptomer
- bylder, hudrødmen eller allergiske hudreaktioner, blæredannelse på huden
- forvirring, angst, depression, søvnløshed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 1000 behandlede ved afprøvning på patienter):

- forstyrrelser af knoglemarvens funktion
- hjertelidelser (hjertestop, hjerteranfald, hjertekongestion, uregelmæssig hjerterytme)
- blodsygdomme (abnorm størkning af blodet, mindsket æggehvite, lavt kaliumindhold)
- højt blodsukker, forværret diabetes
- blødning og infektion i tandkødet, blærer på tungen, næseblod
- væske i lungerne, vejrtrækningsbesvær, ru, hvæsende lyd ved vejrtrækning, rindende næse, abnorme lungefund, sygdomme i lymfeknuderne
- nervøsitet, unormale tanker
- hævelse omkring øjnene
- ringende lyde i ørerne, døvhed
- hikke, bøvsnings
- hæshed
- abnorm nyrefunktion
- lammelse i tyndtarmen
- impotens
- usikkerhed, øget muskelspænding
- usædvanligt forøget eller ændret følsomhed over for berøring
- unormal fornemmelse eller bevægelse
- smerter ved vandladning, nedsat urindannelse, øget vandladningstrang, blod i urinen, inkontinens
- tumor lysis-syndrom (forstyrrelse i stofskiftet, der begynder med smerte i siden og blod i urinen).

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke MabCampath efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen og hætteglassets etiket. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

MabCampath bør anvendes inden 8 timer efter fortynding. Opløsningen kan opbevares ved 15°C - 30°C eller opbevares i køleskab.

Brug ikke MabCampath, hvis der er tegn på partikulært materiale eller misfarvning inden adminstreringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

MabCampath indeholder:

- Aktivt stof: alemtuzumab
1 ml indeholder 30 mg alemtuzumab. Hvert hætteglas indeholder 30 mg alemtuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumedetat, polysorbat 80 og fosfatbuffer der indeholder: kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dibasisk natriumfosfat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

MabCampath er en koncentreret opløsning til infusion, der leveres i et hætteglas.

Hver pakning med MabCampath indeholder 3 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holland

Fremstiller

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstraße 178, 13342 Berlin, Tyskland.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om denne medicin, skal du henvendedig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 349811

България

Джензайм ЕООД

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 32712600

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 21243 4228

France

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

United Kingdom/Ireland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i

Yderligere information om denne medicin er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under den første behandlingsuge gives 3 mg MabCampath på dag 1, derefter 10 mg på dag 2, og 30 mg på dag 3, afhængig af tolerans. MabCampath gives med 30 mg 3 gange om ugen på skiftende dage i op til 12 uger.

Hætteglassets indhold bør inspiceres for partikler og misfarvning forud for indgift. Hvis der er partikler til stede eller opløsningen er farvet, bør hætteglasset ikke anvendes.

MabCampath indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det anbefales derfor, at MabCampath tilberedes til intravenøs infusion ved anvendelse af aseptisk teknik og at den fortyndede infusionsopløsning indgives indenfor 8 timer efter tilberedning og beskyttet mod lys. Den påkrævede mængde af hætteglassets indhold bør sættes til 100 ml 0,9% natriumkloridopløsning til infusion eller 5% glukoseopløsning til infusion. Posen bør vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Man skal sørge for at sikre den tilberedte opløsnings sterilitet, specielt da den ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre lægemidler bør ikke blandes med MabCampath-infusionsopløsningen eller samtidigt infunderes gennem den samme intravenøse adgang.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsning med MabCampath. Llatexhandsker og sikkerhedsbriller bør anvendes for at undgå at blive udsat for stoffet i tilfælde af

brud på ampullen eller andet utilsigtet spild. Kvinder, der er gravide eller som prøver at blive gravide, bør ikke have med MabCampath at gøre.

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse bør iagttages. Alt spild eller affaldsstof skal bortskaffes ved forbrænding.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg