

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabCampath 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Alemtuzumab.

Jede Ampulle enthält 30 mg Alemtuzumab.

Alemtuzumab ist ein gentechnologisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der spezifisch an ein 21- bis 28-kD-Glykoprotein (CD52) auf der Zelloberfläche von Lymphozyten bindet. Der Antikörper wird in einer Suspensionskultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) in einem Nährmedium hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Farbloses bis hellgelbes Konzentrat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MabCampath ist zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), für die eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie unangemessen ist, angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Verabreichung von MabCampath muss unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

In der ersten Therapiewoche wird MabCampath in eskalierenden Dosen von 3 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 2 und 30 mg an Tag 3 verabreicht, immer vorausgesetzt, dass die jeweils vorangegangene Dosis gut vertragen wurde. Danach sollten dreimal wöchentlich mit jeweils eintägiger Unterbrechung 30 mg verabreicht werden. Die Behandlung kann bis zu 12 Wochen lang fortgesetzt werden.

Bei den meisten Patienten kann eine Dosisescalation auf 30 mg innerhalb von 3-7 Tagen erreicht werden. Wenn jedoch bei der 3- oder 10-mg-Dosis akute mäßige bis schwere unerwünschte Reaktionen wie z.B. Hypotonie, Rigor, Fieber, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Hautausschläge und Bronchospasmen (einige davon können durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt sein) auftreten, sollte die Dosis, die dieses Ereignis ausgelöst hat, solange täglich wiederholt werden, bis sie besser vertragen wird, bevor eine weitere Dosiserhöhung versucht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 11,7 Wochen für Patienten mit First-Line-Therapie und bei 9,0 Wochen für vortherapierte Patienten.

Nachdem der Patient alle Laborparameter und klinischen Kriterien für eine komplette Remission erfüllt, sollte die MabCampath-Behandlung unterbrochen und der Patient beobachtet werden. Wenn sich das Befinden des Patienten bessert (d.h. partielle Remission oder Stabilisierung der Erkrankung) und dann 4 Wochen lang oder länger ein Plateau erreicht, auf dem keine weitere Besserung mehr

erfolgt, sollte die Behandlung mit MabCampath unterbrochen und der Patient weiter beobachtet werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Anzeichen für eine Krankheitsprogredienz vorliegen.

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Prämedikation

Eine Prämedikation mit oralen oder intravenösen Steroiden, einem geeigneten Antihistaminikum und Analgetikum sollte 30-60 Minuten vor jeder MabCampath-Infusion, während der Dosisescalation sowie danach, wenn klinisch indiziert, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaktische Antibiotika

Alle Patienten sollten während und nach der Therapie routinemäßig mit Antibiotika und antiviralen Substanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anleitungen zur Dosisanpassung

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von MabCampath werden für eine schwere Lymphopenie keine Dosisänderungen empfohlen.

Im Falle einer schweren Infektion oder schwerwiegenden Hämatoxizität ist die Therapie mit MabCampath zu unterbrechen, bis das Ereignis verschwindet. Die Therapie mit MabCampath sollte unterbrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl des Patienten auf $< 25.000/\mu\text{l}$ oder die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) auf $< 250/\mu\text{l}$ abfällt. Die MabCampath-Therapie kann nach Abklingen der Infektion bzw. Verschwinden der toxischen Erscheinungen fortgesetzt werden. Bei Auftreten einer Autoimmun-Anämie oder Autoimmun-Thrombozytopenie ist MabCampath auf Dauer abzusetzen. Die folgende Tabelle zeigt die Modifikation der Dosis beim Auftreten von Hämatoxizität während der Therapie.

Hämatologische Werte	Dosisanpassung*
ANZ $< 250/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $< 25.000/\mu\text{l}$	
Beim ersten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 30 mg wenn ANZ $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Beim zweiten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 10 mg wenn ANZ $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Beim dritten Auftreten	Abbruch der Therapie mit MabCampath
$\geq 50\%$ Rückgang der Ausgangswerte bei Patienten, die die Therapie mit einem ANZ-Ausgangswert von $\leq 250/\mu\text{l}$ und/oder einem Thrombozyten-Ausgangswert von $\leq 25.000/\mu\text{l}$ beginnen	
Beim ersten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 30 mg bei Rückkehr zu Ausgangswerten.
Beim zweiten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 10 mg bei Rückkehr zu Ausgangswerten.
Beim dritten Auftreten	Abbruch der Therapie mit MabCampath

* Wenn die Verzögerung zwischen den Dosierungen ≥ 7 Tage ist, beginnt die Therapie mit MabCampath mit 3 mg und wird auf 10 mg gesteigert und dann auf 30 mg falls verträglich.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen (über 65 Jahre)

Es gelten die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben). Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von MabCampath bei Kindern unter 17 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Die MabCampath-Lösung wird wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zubereitet. Alle Dosen werden durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 2 Stunden verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Alemtuzumab, murinen Proteinen oder einem der sonstigen Bestandteile;
- Floride systemische Infektionen;
- HIV-Infektion;
- Aktiver Zweittumor;
- Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den akuten unerwünschten Wirkungen, die während der ersten Dosisescalation auftreten und die zum Teil durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt sein können, gehören Hypotonie, Schüttelfrost/Rigor, Fieber, Kurzatmigkeit und Hautausschläge. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Urtikaria, Erbrechen, Erschöpfung, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Pruritus, Diarrhoe und Bronchospasmen. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen bei Patienten, die mit MabCampath als First-Line-Therapie behandelt worden waren, und bei vortherapierten Patienten war in der ersten Behandlungswoche am höchsten und ging in der zweiten und dritten Behandlungswoche zurück.

Bei mittelgradiger bis schwerer Ausprägung dieser Ereignisse ist vor der nächsten Eskalation unter entsprechender Prämedikation solange mit der jeweiligen Dosis fortzufahren, bis diese gut vertragen wird. Nach einer Unterbrechung der MabCampath-Therapie für mehr als 7 Tage muss bei Fortsetzung der Therapie wieder eine allmähliche Dosisescalation durchgeführt werden.

Bei Patienten, die mit MabCampath behandelt wurden, wurde eine vorübergehende Hypotonie beobachtet. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder Angina und/oder bei Patienten angezeigt, die mit einem antihypertensiven Arzneimittel behandelt werden. Bei dieser Patientenpopulation wurden im Zusammenhang mit der Infusion von MabCampath Fälle von Herzinfarkt und Herzstillstand beobachtet.

Bei Patienten, die früher mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen behandelt worden sind, sollte eine Beurteilung und kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion (z. B. Echokardiographie, Messung der Herzfrequenz und des Körpergewichts) in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, während der Dosisescalation und wenn klinisch indiziert, 30-60 Minuten vor jeder MabCampath-Infusion eine Prämedikation mit oralen oder intravenösen Steroiden durchzuführen. Die Steroide können abgesetzt werden, soweit dies angemessen ist, nachdem die Dosisescalation vorgenommen wurde. Zusätzlich können ein orales Antihistaminikum, z.B. 50 mg Diphenhydramin, und ein Analgetikum, z.B. 500 mg Paracetamol, gegeben werden. Bei Fortbestehen akuter Infusionsreaktionen kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden vom Zeitpunkt der Herstellung der gebrauchsfertigen MabCampath-Infusionslösung verlängert werden.

Eine starke Lymphozytendepletion gehört zu den erwarteten pharmakologischen Wirkungen von MabCampath und kann über einen längeren Zeitraum auftreten. Die Zahl der CD-4- und CD-8-T-Zellen beginnt ab der 8.-12. Behandlungswoche zu steigen und erholt sich nach Absetzen der Behandlung über einen Zeitraum von mehreren Monaten weiter. Bei Patienten, die MabCampath als First-Line-Therapie erhielten, dauerte es 6 Monate ab der Behandlung, bis sich die CD4+-Werte wieder auf ≥ 200 Zellen/ μ l erholt hatten; 2 Monate nach der Behandlung lag der Medianwert bei 183 Zellen/ μ l. Bei vortherapierten Patienten, die MabCampath erhielten, dauerte es durchschnittlich 2 Monate nach der letzten Infusion von MabCampath, bis ein Wert von 200 Zellen/ μ l erreicht ist; es kann jedoch mehr als 12 Monate dauern, bis der Ausgangswert ungefähr wieder erreicht ist. In dieser Zeit kann eine erhöhte Anfälligkeit für opportunistische Infektionen bestehen. Es wird daher unbedingt eine Infektionsprophylaxe (z.B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol - zweimal täglich eine Tablette, dreimal wöchentlich - oder eine anderweitige Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) sowie die Verabreichung eines wirksamen oralen Anti-Herpes-Präparats wie Famciclovir - 250 mg zweimal täglich) empfohlen; die Prophylaxe sollte während der Therapie eingeleitet und für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Behandlung mit MabCampath oder bis zum Erreichen eines CD4+-Werts von mindestens 200 Zellen/ μ l fortgesetzt werden, je nachdem was später eintritt.

Nach einer Behandlung mit mehreren chemotherapeutischen oder biologischen Präparaten besteht die Gefahr von Komplikationen aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos.

Da bei Patienten mit schwerer Lymphopenie die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion besteht, sollten Patienten, die mit MabCampath behandelt wurden, nur bestrahlte Blutprodukte erhalten.

Eine asymptomatische laborpositive Zytomegalievirus-Virämie (CMV) sollte nicht unbedingt als schwerwiegende Infektion gewertet werden, die eine Unterbrechung der Therapie erfordert. Während der MabCampath-Therapie und für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Behandlung sollte bei einer symptomatischen CMV-Infektion eine fortlaufende klinische Überwachung erfolgen.

5-8 Wochen nach Behandlungsbeginn tritt sehr häufig eine vorübergehende Neutropenie 3. oder 4. Grades auf. Eine vorübergehende Thrombozytopenie 3. oder 4. Grades tritt sehr oft in den ersten beiden Behandlungswochen auf, bildet sich danach jedoch bei den meisten Patienten zurück. Daher ist eine hämatologische Überwachung der Patienten angezeigt. Bei Auftreten von schwerer Hämatotoxizität sollte die MabCampath-Behandlung bis zum Abklingen des hämatotoxischen Ereignisses unterbrochen werden. Nach Verschwinden der Hämatotoxizität kann die Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer Autoimmun-Anämie oder Autoimmun-Thrombozytopenie ist MabCampath auf Dauer abzusetzen.

Während der MabCampath-Therapie müssen das große Blutbild und die Thrombozytenzahl regelmäßig überwacht werden; eine engmaschigere Bestimmung ist beim Auftreten von Zytopenien erforderlich.

Es wird nicht empfohlen, eine regelmäßige, systematische Überwachung der CD52-Expression als klinische Routinemaßnahme durchzuführen. Vor einem erneuten Behandlungszyklus empfiehlt es sich jedoch, das Vorliegen einer CD52-Expression zu bestätigen. In den Daten, die von Patienten, die mit MabCampath als First-Line-Therapie behandelt wurden, vorliegen, wurde zum Zeitpunkt der Krankheitsprogredienz oder des Eintritts des Todes kein Verlust der CD52-Expression beobachtet.

Es können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen gegen MabCampath und gegen murine oder chimäre monoklonale Antikörper auftreten.

Es ist notwendig, Arzneimittel für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen bereit zu stellen sowie Vorbereitungen zur Durchführung von Notfallmaßnahmen im Falle einer Reaktion während der Verabreichung zu treffen (siehe Abschnitt 4.2).

Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter müssen während der MabCampath-Behandlung und 6 Monate danach wirksame Mittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

Bisher liegen keine Studien vor, die sich gezielt mit der Auswirkung des Alters auf die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf MabCampath und die Toxizität des Präparats befassen. Ältere Patienten (ab 65 Jahren) vertragen eine Zytostatikatherapie allgemein weniger gut als jüngere Patienten. Da die CLL häufig bei älteren Patienten auftritt, müssen diese Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). In den Studien an First-Line-Patienten und an vortherapierten Patienten wurden keine wesentlichen altersbedingten Unterschiede der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet; der Umfang der Datenbanken ist jedoch beschränkt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auch wenn keine formellen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von MabCampath mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sind zwischen MabCampath und anderen Arzneimitteln keine bekannten klinisch signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten. Da es sich bei MabCampath um ein rekombinantes, humanisiertes Protein handelt, wird eine P450-vermittelte Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln nicht erwartet. MabCampath sollte jedoch nicht innerhalb von drei Wochen vor oder nach der Behandlung mit anderen Chemotherapeutika verabreicht werden.

Wengleich bisher keine entsprechenden Studien vorliegen, wird empfohlen, die Patienten für mindestens 12 Monate nach Ende der MabCampath-Therapie nicht mit Lebendimpfstoffen zu behandeln. Bisher wurde nicht untersucht, ob diese Patienten eine primäre oder sekundäre humorale Immunantwort auf irgendeinen Impfstoff entwickeln können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MabCampath ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Menschliches IgG passiert die Plazentaschranke; MabCampath kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch möglicherweise zur Depletion der fetalen B- und T-Lymphozyten führen. Bisher wurden mit MabCampath keine Fortpflanzungsstudien an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob MabCampath bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung führen kann.

Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter müssen während der MabCampath-Behandlung und 6 Monate danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob MabCampath in die Muttermilch übergeht. Falls eine Behandlung erforderlich ist, darf während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach der MabCampath-Therapie nicht gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine eindeutigen Untersuchungen zu MabCampath, die seinen Einfluss auf die Fertilität bemessen. MabCampath kann die menschliche Fortpflanzungsleistung beeinträchtigen (siehe

Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist Vorsicht geboten, da Berichten zufolge Verwirrung und Somnolenz während der Behandlung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In den unten stehenden Tabellen werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach MedDRA Systemorgan-Klassen (MedDRA-SOCs) aufgelistet. Die Häufigkeit basiert auf Daten aus klinischen Studien.

Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und deren Synonymen und assoziierten Störungen wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet.

Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Für Ereignisse, die in geringerer Häufigkeit auftreten, liegen aufgrund der Größe der untersuchten Population keine Informationen vor; n=147 für Patienten auf First-Line-Therapie und n=149 für vortherapierte Patienten.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von MabCampath sind: Infusionsreaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Urtikaria, Übelkeit, Hautausschlag, Tachykardie, Dispnöe), Zytopenie (Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie), Infektionen (CMV-Virämie, CMV-Infektion, andere Infektionen), Gastrointeralsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen) sowie neurologische Symptome (Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit). Die häufigsten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Zytopenie, Infusionsreaktionen und Immunsuppression/Infektionen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei First-Line-Patienten

Die Sicherheitsdaten von First-Line-Patienten mit B-CLL basieren auf unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die im Verlauf einer Studie an 147 Patienten auftraten. Diese Patienten nahmen an einer randomisierten, kontrollierten Studie von MabCampath, intravenös gegeben als Monotherapie mit einer Dosis von drei mal wöchentlich 30 mg für bis zu 12 Wochen, einschließlich der Dosisescalationszeit teil. Bei etwa 97% der Patienten, die MabCampath als First-Line-Therapie erhielten, traten unerwünschte Wirkungen auf; die am häufigsten berichteten Wirkungen bei Patienten mit First-Line-Therapie traten zumeist in der ersten Therapiewoche auf.

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten und im Verlauf der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der Behandlung mit MabCampath beobachteten Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeitsgruppen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zytomegalievirus-Virämie	Pneumonie	Sepsis
	Zytomegalievirus-Infektion	Bronchitis	Staphylokokken-Bakteriämie
		Pharyngitis	Tuberkulose
		Orale Candidose	Bronchopneumonie
			<i>Herpes ophthalmicus</i>
			Beta-hämolytische Streptokokken-Infektion
			Candidose

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Genitalcandidose
			Infektion der Harnwege
			Zystitis
			<i>Tinea corporis</i>
			Nasopharyngitis
			Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Fiebrige Neutropenie	Agranulozytose
		Neutropenie	Lymphopenie
		Leukopenie	Lymphadenopathie
		Thrombozytopenie	Nasenbluten
		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen
			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtsabnahme	Tumorlysesyndrom
			Hyperglykämie
			Gesamtprotein-Rückgang
			Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope	Schwindel
		Benommenheit	
		Zittern	
		Parästhesie	
		Hypoästhesie	
		Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis
Herzkrankungen		Zyanose	Herzstillstand
		Bradykardie	Myokardinfarkt
		Tachykardie	<i>Angina pectoris</i>
		Sinus-Tachykardie	Vorhofflimmern
			Supraventrikuläre Arrhythmien
			Sinus-Bradykardie
			Supraventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie	Orthostatische Hypotonie
			Hitzegefühl
			Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus	Hypoxie
		Dyspnoe	Pleuraerguss
			Dysphonie
			Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Darmverschluss
		Abdominalschmerzen	Beschwerden im Mund
			Beschwerden im Magen
			Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Allergische Dermatitis	Pruritischer Hautausschlag
	Hautausschlag	Pruritus	Fleckiger Hautausschlag
		Hyperhidrose	Erythematöser Hautausschlag

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
		Erythem	Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung en		Myalgie	Knochenschmerzen
		Muskel- und Skelettschmerzen	Arthralgie
		Rückenschmerzen	Muskel- und Skelettschmerzen in der Brust
			Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Verringerter Harnfluss
			Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Erschöpfung	Schleimhautentzündung
	Schüttelfrost	Asthenie	Erythem am Verabreichungsort
			Lokalisiertes Ödem
			Ödem am Verabreichungsort
			Unwohlsein

Akute Infusionsreaktionen einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Erschöpfung, Hautausschlag, Urtikaria, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Pruritus und Diarrhoe sind berichtet worden. In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen von gering- bis mittelgradiger Schwere. Akute Infusionsreaktionen treten meist in der ersten Therapiewoche auf und klingen danach deutlich ab. Infusionsreaktionen 3. oder 4. Grades kommen gelegentlich nach der ersten Therapiewoche vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei vortherafierten Patienten

Die Sicherheitsdaten von vortherafierten Patienten mit B-CLL basieren auf 149 Patienten, die in Einzelarm-Studien mit MabCampath (Studien 1, 2 und 3) aufgenommen worden waren. Bei mehr als 80% der vorbehandelten Patienten kann mit Nebenwirkungen gerechnet werden; die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen kommen meist während der ersten Therapiewoche vor.

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeitsgruppen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	Zytomegalievirus- Infektion	Bakterielle Infektion	
	Pneumonie	<i>Pneumocystis jiroveci</i> - Infektion	Virusinfektion	
	Herpes simplex		Pneumonitis	Pilzdermatitis
			Pilzinfektionen	Laryngitis
			Candidose	Rhinitis
			Herpes zoster	Onychomykose
			Abszess	
			Infektion der Harnwege	
			Sinusitis	
			Bronchitis	
			Infektionen der oberen Atemwege	
			Pharyngitis	
		Infektion		
Gutartige, bösartige			Lymphomähnliche	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Erkrankung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Fiebrige Neutropenie	Knochenmark-aplasie
	Thrombozytopenie	Panzytopenie	Disseminierte intravasale Koagulation
	Anämie	Leukopenie	Hämolytische Anämie, Verringerung des Haptoglobinwertes
		Lymphopenie	Knochenmark-depression
		Purpura	Nasenbluten
			Zahnfleischbluten
Erkrankungen des Immunsystems			Anormale hämatologische Werte
			Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Hyponatriämie	Schwere anaphylaktische und sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen
		Hypokalziämie	Hypokaliämie
		Gewichtsabnahme	Aggravierter Diabetes mellitus
		Dehydratation	
		Durst	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit	Depersonalisation
		Ängstlichkeit	Persönlichkeitsstörungen
		Depression	Denkstörungen
		Somnolenz	Impotenz
		Schlaflosigkeit	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Synkope
		Benommenheit	Abnormaler Gang
		Tremor	Dystonie
		Parästhesie	Hyperästhesie
		Hypoästhesie	Neuropathie
		Hyperkinäsie	Geschmacksstörungen
		Geschmacks-verlust	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	Endophthalmitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit
			Tinnitus
Herzkrankungen		Palpitation	Herzstillstand
		Tachykardie	Myokardinfarkt
			Vorhofflimmern
			Supraventrikuläre Tachykardie
			Arrhythmie
			Bradykardie
			EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie	Periphere Ischämie
		Gefäßspasmen	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
		Flush	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Hypoxie	Stridor
		Hämoptyse	Rachenenge
		Bronchospasmus	Lungeninfiltrat
		Husten	Pleuraerguss
			Atemgeräusche verringert
			Atembeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Gastrointestinale Blutung	Gastroenteritis
	Übelkeit	Ulzerative Stomatitis	Zungenulzeration
	Diarrhoe	Stomatitis	Gingivitis
		Abdominal-schmerzen	Schluckauf
		Dyspepsie	Aufstoßen
		Verstopfung	Mundtrockenheit
		Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankungen		Gestörte Leberfunktion	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Bullöse Eruptionen	Makulopapulöser Hautausschlag
	Urtikaria	Erythematöser Ausschlag	Hauterkrankung
	Ausschlag		
	Hyperhidrose		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie	Beinschmerzen
		Myalgie	Hypertonie
		Skelettschmerzen	
		Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie
			Harninkontinenz
			Verringerter Harnfluss
			Polyurie
			Gestörte Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost	Brustschmerzen	Lungenödem
	Fieber	Grippeähnliche Symptome	Periphere Ödeme
	Erschöpfung	Mukositis	Periorbitale Ödeme
		Mundödeme	Schleimhaut-ulzerationen
		Ödeme	Hämatom an der Infusionsstelle
		Asthenie	Dermatitis an der Infusionsstelle
		Unwohlsein	Schmerzen an der Infusionsstelle
		Verändertes Temperaturempfinden	
		Reaktion an der Infusionsstelle	
		Schmerzen	

Nebenwirkungen aus Beobachtungen nach der Markteinführung

Infusionsreaktionen: Schwere und manchmal tödliche Reaktionen einschließlich Bronchospasmen, Hypoxie, Synkopen, Lungeninfiltraten, akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Atemstillstand, Myokardinfarkt, Arrhythmien, akute Herzinsuffizienz und Herzstillstand sind beobachtet worden. Schwere anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock und Angioödem, sind nach

Verabreichung von MabCampath berichtet worden. Die Symptome können durch eine Prämedikation und eine einschleichende Dosierung (Dosisescalation) gelindert oder ganz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nach Markteinführung traten schwere und manchmal tödliche virale (z.B. Adenovirus, Parainfluenza- und Hepatitis-B-Virus, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)), bakterielle (einschließlich Tuberkulose und atypischer Mykobakteriosen, Nokardiose), Protozoeninfektionen (z. B. *Toxoplasma gondii*) und Pilzinfektionen (z. B. rhinozerebrale Mukormykosen), einschließlich solcher infolge einer Reaktivierung latenter Infektionen, auf. Die empfohlene Infektionsprophylaxe scheint das Risiko von *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP)- und Herpes- Infektionen wirksam zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Krankheiten mit in einigen Fällen tödlichem Ausgang sind berichtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Schwere Blutungen sind berichtet worden.

Erkrankungen des Immunsystems: Schwere und manchmal tödliche Autoimmunphänomene einschließlich autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunthrombozytopenie, aplastische Anämie, Guillain Barré-Syndrom und dessen chronische Form, chronische entzündliche entmyelinisierende Polyradikuloneuropathie sind berichtet worden. Ein positiver Coombs-Test ist auch beobachtet worden. Tödliche transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (TAGVHD) ist ebenso berichtet worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Tumorlysesyndrom mit tödlichem Ausgang ist berichtet worden.

Erkrankungen des Nervensystems: Bei Patienten mit Thrombozytopenie ist eine intrakranielle Blutung mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

Herzerkrankungen: Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und eine verringerte Auswurfraction sind bei Patienten berichtet worden, die zuvor mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln behandelt worden sind.

4.9 Überdosierung

Patienten wurden mit bis zu 240 mg MabCampath in wiederholten Dosisseinheiten behandelt. Bei diesen Patienten können vermehrt unerwünschte Ereignisse 3. oder 4. Grades wie Fieber, Hypotonie und Anämie auftreten. Eine spezifische Antidotbehandlung besteht bei MabCampath nicht. Bei Überdosierung ist die MabCampath-Behandlung zu unterbrechen, und es sind adjuvante Therapiemaßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC04.

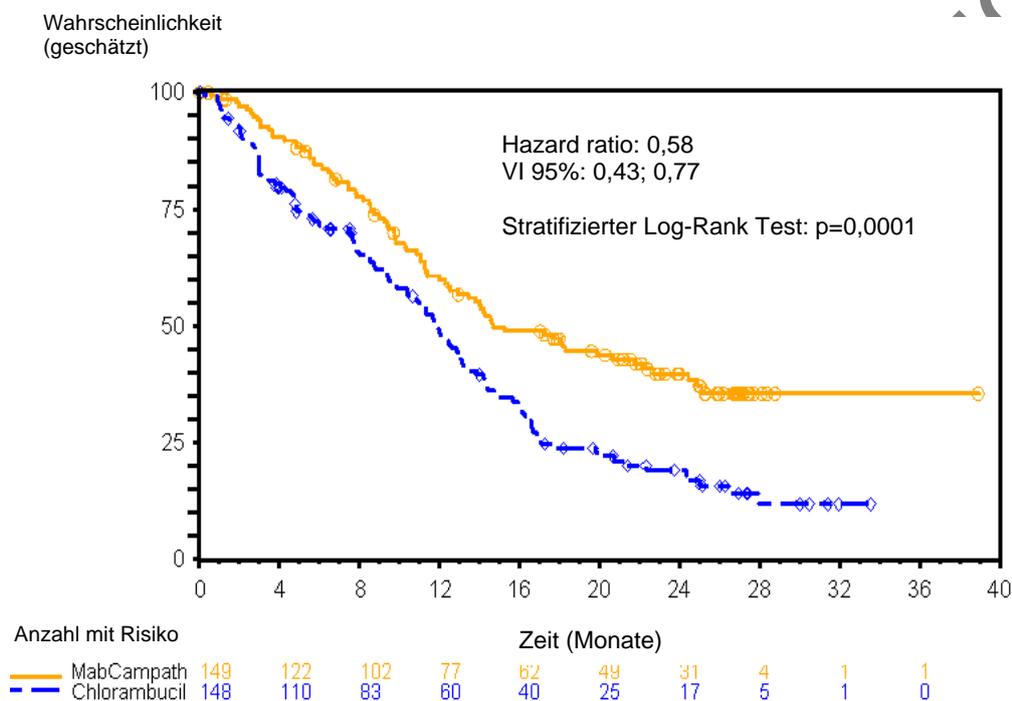
Alemtuzumab ist ein gentechnologisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der spezifisch an ein 21- bis 28-kD-Glykoprotein (CD52) auf der Zelloberfläche von Lymphozyten bindet, das primär auf der Oberfläche von normalen und malignen B- und T-Lymphozyten im peripheren Blut exprimiert wird. Alemtuzumab wurde durch Insertion von sechs Komplementarität-determinierenden Regionen eines monoklonalen IgG2a-Antikörpers von der Ratte in ein menschliches IgG1-Immunglobulinmolekül hergestellt.

Alemtuzumab bewirkt die Lyse von Lymphozyten, indem es an CD52, ein stark exprimiertes, nicht modulierendes Antigen bindet, das auf der Oberfläche praktisch aller B- und T-Lymphozyten sowie von Monozyten, Thymozyten und Makrophagen vorkommt. Der Antikörper führt durch Komplementfixierung und eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität zur Lyse der Lymphozyten. Das Antigen wird von einem kleinen Teil (< 5%) der Granulozyten, nicht jedoch von Erythrozyten oder Thrombozyten exprimiert. Alemtuzumab scheint die hämatopoetischen Stammzellen oder Vorläuferzellen nicht zu schädigen.

First-Line-B-CLL-Patienten

In einer randomisierten, nicht verblindeten Vergleichsstudie der Phase 3 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von MabCampath bei therapiebedürftigen First-Line-B-CLL-Patienten (keine Vortherapie) der Rai-Stadien I-IV bewertet (Studie 4). Gemessen am primären Endpunkt des progredienzfreen Überlebens (PFS) (siehe Abb. 1) erwies sich MabCampath gegenüber Chlorambucil als überlegen.

Abb. 1: Progredienzfrees Überleben in First-Line-Studie (nach Behandlungsgruppen)



Die sekundären Endpunkte waren komplette Remissionsrate (CR; complete response) und Gesamtremissionsrate (CR oder partielle Remissionsrate) unter Verwendung der 1996 NCIWG-Kriterien, Dauer der Remission, Zeit bis zur alternativen Behandlung sowie Sicherheit der beiden Behandlungsarme.

Zusammenfassung von First-Line-Patientenpopulation und Ergebnissen

	Unabhängige Zusammenfassung von Ansprechrate und Dauer		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-Wert
Mittleres Alter (Jahre)	59	60	Nicht zutreffend
Rai-Stadium III/IV der Krankheit	33,6%	33,1%	Nicht zutreffend
Gesamtremissionsrate	83,2%	55,4%	<0,0001*
Komplette Remission	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Partielle Remission	59,1%	53,4%	Nicht zutreffend
Dauer der Remission**, CR oder PR (Monate) K-M Median (95% Vertrauensintervall)	N=124 16,2 (11,5; 23,0)	N=82 12,7 (10,2; 14,3)	Nicht zutreffend
Zeit bis zur alternativen Behandlung (Monate) K-M Median (95% Vertrauensintervall)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder Exact-Test

** Dauer der besten Remission

*** Log-Rank-Test stratifiziert nach Rai-Klasse (Stadien I-II im Vergl. zu III-IV)

**** Nach 4-Farben-Fluss

Zytogenetische Analysen bei B-CLL-First-Line-Patienten:

Zunehmend wird deutlich, dass das zytogenetische Profil von B-CLL wichtige prognostische Informationen liefert und vielleicht sogar das Ansprechen auf bestimmte Therapien vorhersagen kann. Bei den First-Line-Therapien (n=282), bei denen zytogenetische Ausgangswerte (FISH) in Studie 4 vorlagen, wurden bei 82% der Patienten chromosomale Aberrationen nachgewiesen, der normale Karyotyp wurde bei 18% festgestellt. Die chromosomalen Aberrationen wurden nach Döhners hierarchischem Modell klassifiziert. Unter den First-Line-Therapien, die entweder MabCampath oder Chlorambucil verwendeten, gab es 21 Patienten mit 17 p-Deletion, 54 Patienten mit 11 q-Deletion, 34 Patienten mit Trisomie 12, 51 Patienten mit normalem Karyotyp und 67 Patienten mit nur 13 q-Deletion.

Bei Patienten mit jeglicher 11 q-Deletion (87% im Vergl. zu 29%, $p < 0,0001$) oder nur 13 q-Deletion (91% im Vergleich zu 62%, $p = 0,0087$) war die Gesamtremissionsrate (ORR) bei den mit MabCampath im Vergleich zu den mit Chlorambucil behandelten Patienten überlegen. Bei den mit MabCampath behandelten Patienten mit 17 p-Deletion wurde ein Trend in Richtung verbesserter ORR beobachtet (64% im Vergleich zu 20%, $p = 0,0805$). Bei Patienten mit nur 13 q-Deletion, die mit MabCampath behandelt wurden, war auch die komplette Remission überlegen (27% im Vergleich zu 0%, $p = 0,0009$). Bei Patienten mit nur 13 q-Deletion, die mit MabCampath behandelt wurden, war das mittlere PFS überlegen (24,4 im Vergleich zu 13,0 Monaten, $p = 0,0170$, stratifiziert nach Rai-Stadium). Bei Patienten mit 17 p-Deletion, Trisomie 12 und normalem Karyotyp wurde ein Trend in Richtung verbessertes PFS beobachtet, aufgrund der geringen Stichprobengröße konnte hier jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bestimmung von CMV durch PCR:

In der randomisierten, kontrollierten Studie mit First-Line-therapierten Patienten (Studie 4) wurden die Patienten im MabCampath-Arm wöchentlich vom Beginn bis zur Beendigung der Behandlung und

dann alle zwei Wochen in den ersten beiden Monaten nach Abschluss der Therapie mittels PCR-Assay (Polymerase-Kettenreaktion) auf CMV getestet. In dieser Studie wurde eine asymptomatische nur für CMV positive PCR bei 77/147 (52,4%) der mit MabCampath behandelten Patienten berichtet. Eine symptomatische CMV-Infektion wurde weniger häufig bei nur 23/147 mit MabCampath behandelten Patienten berichtet (16%). Im MabCampath-Arm der Studie erhielten 36/77 (46,8%) der Patienten mit asymptomatischer PCR-positiver CMV eine antivirale Therapie; bei 47/77 (61%) dieser Patienten wurde die MabCampath-Therapie unterbrochen. Die Anwesenheit einer asymptomatischen positiven PCR für CMV oder einer symptomatischen PCR-positiven CMV-Infektion während der Behandlung mit MabCampath hatte keine nachweisbare Wirkung auf das progredienzfremde Überleben (PFS).

Vortherapierte B-CLL-Patienten:

Die Wirksamkeit von MabCampath wird anhand der allgemeinen Remissions- und der Überlebensraten bestimmt. In der folgenden Tabelle sind die Daten von drei nicht kontrollierten Studien mit B-CLL-Patienten zusammengefasst:

Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Anzahl der Patienten	93	32	24
Diagnosegruppe	B-CLL-Patienten, die mit Alkylanzien behandelt worden waren und bei denen nach einer Fludarabintherapie keine Remission aufgetreten war	B-CLL-Patienten, bei denen nach Behandlung mit herkömmlichen Chemotherapeutika keine Remission oder ein Rezidiv aufgetreten war	B-CLL-Patienten (und ein PLL-Patient), bei denen nach Behandlung mit Fludarabin keine Remission oder ein Rezidiv aufgetreten war
Mittleres Alter (Jahre)	66	57	62
Krankheitsmerkmale (%)			
Rai-Stadium III/IV	76	72	71
B-Symptome	42	31	21
Vortherapien (%):			
Alkylanzien	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Anzahl der Vortherapien (Bereich)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Anfängliches Dosierungsschema	Schrittweise Dosiseskalation von 3 auf 10 auf 30 mg	Schrittweise Dosiseskalation von 10 auf 30 mg	Schrittweise Dosiseskalation von 10 auf 30 mg
Dosierungsschema nach Dosiseskalation	30 mg i.v. 3 x pro Woche	30 mg i.v. 3 x pro Woche	30 mg i.v. 3 x pro Woche
Gesamtremissionsrate (%)	33	21	29
(95% Vertrauensintervall)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Komplette Remission	2	0	0
Partielle Remission	31	21	29
Mediane Dauer der Remission (Monate)	7	7	11
(95% Vertrauensintervall)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Mediane Zeit bis zur Remission (Monate)	2	4	4
(95% Vertrauensintervall)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progredienzfremde Überlebensdauer			

Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit	Studie 1	Studie 2	Studie 3
(Monate) (95% Vertrauensintervall)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Überlebensdauer (Monate): (95% Vertrauensintervall)			
Alle Patienten	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Remissionspatienten	33 (26-NE)	44 (28-NE)	36 (19-NE)

NE = nicht erreicht

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie des B-Zell-Typs (B-CLL) charakterisiert, die vorher nicht mit MabCampath behandelt worden waren und bei denen nach einer früheren Therapie mit Purinanaloga keine Remission aufgetreten war. MabCampath wurde als zweistündige intravenöse Infusion nach dem empfohlenen Dosierungsschema (beginnend mit 3 mg und ansteigend auf 30 mg, dreimal wöchentlich, bis zu 12 Wochen lang) verabreicht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von MabCampath folgten einem 2-Kompartiment-Modell und zeigten eine nicht lineare Eliminationskinetik. Nach der letzten 30-mg-Dosis betrug das mittlere Distributionsvolumen im Steady-state 0,15 l/kg (Bereich: 0,1-0,4 l/kg), was darauf schließen lässt, dass vor allem eine Verteilung in die Extrazellulärflüssigkeit- und das Plasma erfolgte. Die systemische Clearance nahm bei wiederholter Gabe aufgrund der herabgesetzten rezeptorvermittelten Clearance (d.h. aufgrund des Rückgangs von CD52-Rezeptoren im peripheren Blut) ab. Mit einer wiederholten Gabe und der hieraus resultierenden Erhöhung der Plasmakonzentration näherte sich die Ausscheidungsrate einer Kinetik nullter Ordnung. Die Halbwertszeit lag bei 8 Stunden (Bereich: 2-32 Stunden) nach der ersten 30-mg-Dosis und bei 6 Tagen (Bereich: 1-14 Tage) nach der letzten 30-mg-Dosis. Die Steady-state-Konzentrationen wurden nach ca. 6 Wochen Behandlung erreicht. Es waren keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik bei Männern und Frauen oder bei unterschiedlichen Altersgruppen erkennbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinische Untersuchung von Alemtuzumab in Tierversuchen hat sich aufgrund der mangelnden Expression des CD52-Antigens bei Nicht-Primaten auf Studien an Affen der Spezies *Macacus cynomolgus* beschränkt.

Am häufigsten trat im Zusammenhang mit der Therapie bei dieser Spezies eine Lymphozytopenie auf. Im Vergleich zu Einzeldosisuntersuchungen wurde bei Studien mit wiederholter Gabe eine leicht kumulative Wirkung auf den Grad der Lymphozytendepletion beobachtet. Die Lymphozytendepletion war nach Ende der Behandlung rasch reversibel. Eine reversible Neutropenie wurde nach täglicher intravenöser oder subkutaner Gabe über einen Zeitraum von 30 Tagen, nicht jedoch nach Einzeldosen oder täglichen Gaben über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet. Die histopathologischen Ergebnisse von Knochenmarkuntersuchungen zeigten keine nennenswerten Veränderungen, die auf die Behandlung zurückzuführen gewesen wären. Intravenöse Einzeldosen von 10 und 30 mg/kg riefen eine mittelgradige bis schwere dosisbedingte Hypotonie hervor, die von leichter Tachykardie begleitet war.

Eine Fab-Fragment-Bindung von MabCampath wurde im lymphatischen Gewebe und im mononukleären Phagozytensystem beobachtet. Eine signifikante Fab-Fragment-Bindung wurde auch im männlichen Genitaltrakt (Epididymis, Sperma, Samenblase) und im Bereich der Haut festgestellt.

Darüber hinaus ergaben die oben genannten Toxizitätsstudien keine für den klinischen Einsatz relevanten Informationen.

Kurz- oder langfristige Tierversuche zur Untersuchung des tumorigenen und mutagenen Potentials von

MabCampath wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Inkompatibilitäten mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Jedoch sollten andere Arzneimittel nicht der MabCampath-Infusion beigemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung: MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. MabCampath sollte innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung verwendet werden. Die Lösungen können bei 15°C-30°C oder gekühlt gelagert werden. Dies ist nur akzeptabel, wenn die Lösung unter streng aseptischen Bedingungen zubereitet und vor Licht geschützt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus Klarglas Typ I mit 3 ml Konzentrat.

Packungsgröße: Karton mit 3 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Ampulleninhalt muss vor der Infusion auf Schwebestoffe und Verfärbungen untersucht werden. Falls Schwebestoffe oder Verfärbungen erkennbar sind, darf die Ampulle nicht verwendet werden.

MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. Es wird daher empfohlen, MabCampath unter streng aseptischen Bedingungen für die intravenöse Infusion vorzubereiten und die Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung zu infundieren und vor Licht zu schützen. Den erforderlichen Ampulleninhalt über einen sterilen, faserfreien Filter (5 µm) mit

niedriger Proteinbindung zu 100 ml Infusionslösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9%ige Lösung) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung geben. Den Beutel zur guten Durchmischung der Lösung vorsichtig schwenken. Besonders sorgfältig auf die Sterilität der zubereiteten Lösung achten, da diese keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht der MabCampath-Infusionslösung zugesetzt oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung infundiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Handhabung und Zubereitung der MabCampath-Lösung ist entsprechende Sorgfalt erforderlich. Das Tragen von Latexhandschuhen und Sicherheitsbrille wird empfohlen, um bei einem Brechen der Ampulle oder anderweitigem versehentlichem Verschütten einen Kontakt zu vermeiden. Schwangere Frauen und Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, dürfen nicht mit MabCampath in Kontakt kommen.

Die Verfahren für die korrekte Handhabung und Entsorgung sind zu beachten. Verschüttetes oder überschüssiges Material muss durch Verbrennung entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/193/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 06/07/2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10/07/2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabCampath 30 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 30 mg Alemtuzumab.

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Alemtuzumab.

Alemtuzumab ist ein gentechnologisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der spezifisch an ein 21- bis 28-kD-Glykoprotein (CD52) auf der Zelloberfläche von Lymphozyten bindet. Der Antikörper wird in einer Suspensionskultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) in einem Nährmedium hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Farbloses bis hellgelbes Konzentrat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MabCampath ist zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), für die eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie unangemessen ist, angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Verabreichung von MabCampath muss unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

In der ersten Therapiewoche wird MabCampath in eskalierenden Dosen von 3 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 2 und 30 mg an Tag 3 verabreicht, immer vorausgesetzt, dass die jeweils vorangegangene Dosis gut vertragen wurde. Danach sollten dreimal wöchentlich mit jeweils eintägiger Unterbrechung 30 mg verabreicht werden. Die Behandlung kann bis zu 12 Wochen lang fortgesetzt werden.

Bei den meisten Patienten kann eine Dosisescalation auf 30 mg innerhalb von 3-7 Tagen erreicht werden. Wenn jedoch bei der 3- oder 10-mg-Dosis akute mäßige bis schwere unerwünschte Reaktionen wie z.B. Hypotonie, Rigor, Fieber, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Hautausschläge und Bronchospasmen (einige davon können durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt sein) auftreten, sollte die Dosis, die dieses Ereignis ausgelöst hat, solange täglich wiederholt werden, bis sie besser vertragen wird, bevor eine weitere Dosiserhöhung versucht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 11,7 Wochen für Patienten mit First-Line-Therapie und bei 9,0 Wochen für vortherapierte Patienten.

Nachdem der Patient alle Laborparameter und klinischen Kriterien für eine komplette Remission erfüllt, sollte die MabCampath-Behandlung unterbrochen und der Patient beobachtet werden. Wenn sich das Befinden des Patienten bessert (d.h. partielle Remission oder Stabilisierung der Erkrankung) und dann 4 Wochen lang oder länger ein Plateau erreicht, auf dem keine weitere Besserung mehr

erfolgt, sollte die Behandlung mit MabCampath unterbrochen und der Patient weiter beobachtet werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Anzeichen für eine Krankheitsprogredienz vorliegen.

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Prämedikation

Eine Prämedikation mit oralen oder intravenösen Steroiden, einem geeigneten Antihistaminikum und Analgetikum sollte 30-60 Minuten vor jeder MabCampath-Infusion, während der Dosisescalation sowie danach, wenn klinisch indiziert, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaktische Antibiotika

Alle Patienten sollten während und nach der Therapie routinemäßig mit Antibiotika und antiviralen Substanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anleitungen zur Dosisanpassung

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von MabCampath werden für eine schwere Lymphopenie keine Dosisänderungen empfohlen.

Im Falle einer schweren Infektion oder schwerwiegenden Hämatotoxizität ist die Therapie mit MabCampath zu unterbrechen, bis das Ereignis verschwindet. Die Therapie mit MabCampath sollte unterbrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl des Patienten auf $< 25.000/\mu\text{l}$ oder die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) auf $< 250/\mu\text{l}$ abfällt. Die MabCampath-Therapie kann nach Abklingen der Infektion bzw. Verschwinden der toxischen Erscheinungen fortgesetzt werden. Bei Auftreten einer Autoimmun-Anämie oder Autoimmun-Thrombozytopenie ist MabCampath auf Dauer abzusetzen. Die folgende Tabelle zeigt die Modifikation der Dosis beim Auftreten von Hämatotoxizität während der Therapie.

Hämatologische Werte	Dosisanpassung*
ANZ $< 250/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $< 25.000/\mu\text{l}$	
Beim ersten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 30 mg wenn ANZ $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Beim zweiten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 10 mg wenn ANZ $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozytenwerte $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Beim dritten Auftreten	Abbruch der Therapie mit MabCampath
$\geq 50\%$ Rückgang der Ausgangswerte bei Patienten, die die Therapie mit einem ANZ-Ausgangswert von $\leq 250/\mu\text{l}$ und/oder einem Thrombozyten-Ausgangswert von $\leq 25.000/\mu\text{l}$ beginnen	
Beim ersten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 30 mg bei Rückkehr zu Ausgangswerten.
Beim zweiten Auftreten	MabCampath-Therapie unterbrechen. Fortsetzung der MabCampath-Behandlung mit 10 mg bei Rückkehr zu Ausgangswerten.
Beim dritten Auftreten	Abbruch der Therapie mit MabCampath

* Wenn die Verzögerung zwischen den Dosierungen ≥ 7 Tage ist, beginnt die Therapie mit MabCampath mit 3 mg und wird auf 10 mg gesteigert und dann auf 30 mg falls verträglich.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen (über 65 Jahre)

Es gelten die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene (siehe oben). Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von MabCampath bei Kindern unter 17 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Die MabCampath-Lösung wird wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zubereitet. Alle Dosen werden durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 2 Stunden verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Alemtuzumab, murinen Proteinen oder einem der sonstigen Bestandteile;
- Floride systemische Infektionen;
- HIV-Infektion;
- Aktiver Zweittumor;
- Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den akuten unerwünschten Wirkungen, die während der ersten Dosisescalation auftreten und die zum Teil durch die Freisetzung von Zytokinen bedingt sein können, gehören Hypotonie, Schüttelfrost/Rigor, Fieber, Kurzatmigkeit und Hautausschläge. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Urtikaria, Erbrechen, Erschöpfung, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Pruritus, Diarrhoe und Bronchospasmen. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen bei Patienten, die mit MabCampath als First-Line-Therapie behandelt worden waren, und bei vortherapierten Patienten war in der ersten Behandlungswoche am höchsten und ging in der zweiten und dritten Behandlungswoche zurück.

Bei mittelgradiger bis schwerer Ausprägung dieser Ereignisse ist vor der nächsten Eskalation unter entsprechender Prämedikation solange mit der jeweiligen Dosis fortzufahren, bis diese gut vertragen wird. Nach einer Unterbrechung der MabCampath-Therapie für mehr als 7 Tage muss bei Fortsetzung der Therapie wieder eine allmähliche Dosisescalation durchgeführt werden.

Bei Patienten, die mit MabCampath behandelt wurden, wurde eine vorübergehende Hypotonie beobachtet. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder Angina und/oder bei Patienten angezeigt, die mit einem antihypertensiven Arzneimittel behandelt werden. Bei dieser Patientenpopulation wurden im Zusammenhang mit der Infusion von MabCampath Fälle von Herzinfarkt und Herzstillstand beobachtet.

Bei Patienten, die früher mit potenziell kardiotoxischen Wirkstoffen behandelt worden sind, sollte eine Beurteilung und kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion (z. B. Echokardiographie, Messung der Herzfrequenz und des Körpergewichts) in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, während der Dosisescalation und wenn klinisch indiziert, 30-60 Minuten vor jeder MabCampath-Infusion eine Prämedikation mit oralen oder intravenösen Steroiden durchzuführen. Die Steroide können abgesetzt werden, soweit dies angemessen ist, nachdem die Dosisescalation vorgenommen wurde. Zusätzlich können ein orales Antihistaminikum, z.B. 50 mg Diphenhydramin, und ein Analgetikum, z.B. 500 mg Paracetamol, gegeben werden. Bei Fortbestehen akuter Infusionsreaktionen kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden vom Zeitpunkt der Herstellung der gebrauchsfertigen MabCampath-Infusionslösung verlängert werden.

Eine starke Lymphozytendepletion gehört zu den erwarteten pharmakologischen Wirkungen von MabCampath und kann über einen längeren Zeitraum auftreten. Die Zahl der CD-4- und CD-8-T-Zellen beginnt ab der 8.-12. Behandlungswoche zu steigen und erholt sich nach Absetzen der Behandlung über einen Zeitraum von mehreren Monaten weiter. Bei Patienten, die MabCampath als First-Line-Therapie erhielten, dauerte es 6 Monate ab der Behandlung, bis sich die CD4+-Werte wieder auf ≥ 200 Zellen/ μ l erholt hatten; 2 Monate nach der Behandlung lag der Medianwert bei 183 Zellen/ μ l. Bei vortherapierten Patienten, die MabCampath erhielten, dauerte es durchschnittlich 2 Monate nach der letzten Infusion von MabCampath, bis ein Wert von 200 Zellen/ μ l erreicht ist; es kann jedoch mehr als 12 Monate dauern, bis der Ausgangswert ungefähr wieder erreicht ist. In dieser Zeit kann eine erhöhte Anfälligkeit für opportunistische Infektionen bestehen. Es wird daher unbedingt eine Infektionsprophylaxe (z.B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol - zweimal täglich eine Tablette, dreimal wöchentlich - oder eine anderweitige Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) sowie die Verabreichung eines wirksamen oralen Anti-Herpes-Präparats wie Famciclovir - 250 mg zweimal täglich) empfohlen; die Prophylaxe sollte während der Therapie eingeleitet und für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Behandlung mit MabCampath oder bis zum Erreichen eines CD4+-Werts von mindestens 200 Zellen/ μ l fortgesetzt werden, je nachdem was später eintritt.

Nach einer Behandlung mit mehreren chemotherapeutischen oder biologischen Präparaten besteht die Gefahr von Komplikationen aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos.

Da bei Patienten mit schwerer Lymphopenie die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion besteht, sollten Patienten, die mit MabCampath behandelt wurden, nur bestrahlte Blutprodukte erhalten.

Eine asymptomatische laborpositive Zytomegalievirus-Virämie (CMV) sollte nicht unbedingt als schwerwiegende Infektion gewertet werden, die eine Unterbrechung der Therapie erfordert. Während der MabCampath-Therapie und für mindestens 2 Monate nach Abschluss der Behandlung sollte bei einer symptomatischen CMV-Infektion eine fortlaufende klinische Überwachung erfolgen.

5-8 Wochen nach Behandlungsbeginn tritt sehr häufig eine vorübergehende Neutropenie 3. oder 4. Grades auf. Eine vorübergehende Thrombozytopenie 3. oder 4. Grades tritt sehr oft in den ersten beiden Behandlungswochen auf, bildet sich danach jedoch bei den meisten Patienten zurück. Daher ist eine hämatologische Überwachung der Patienten angezeigt. Bei Auftreten von schwerer Hämatotoxizität sollte die Behandlung bis zum Abklingen des hämatotoxischen Ereignisses unterbrochen werden. Nach Verschwinden der Hämatotoxizität kann die MabCampath-Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer Autoimmun-Anämie oder Autoimmun-Thrombozytopenie ist MabCampath auf Dauer abzusetzen.

Während der MabCampath-Therapie müssen das große Blutbild und die Thrombozytenzahl regelmäßig überwacht werden; eine engmaschigere Bestimmung ist beim Auftreten von Zytopenien erforderlich.

Es wird nicht empfohlen, eine regelmäßige, systematische Überwachung der CD52-Expression als klinische Routinemaßnahme durchzuführen. Vor einem erneuten Behandlungszyklus empfiehlt es sich jedoch, das Vorliegen einer CD52-Expression zu bestätigen. In den Daten, die von Patienten, die mit MabCampath als First-Line-Therapie behandelt wurden, vorliegen, wurde zum Zeitpunkt der Krankheitsprogredienz oder des Eintritts des Todes kein Verlust der CD52-Expression beobachtet.

Es können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen gegen MabCampath und gegen murine oder chimäre monoklonale Antikörper auftreten.

Es ist notwendig, Arzneimittel für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen bereit zu stellen sowie Vorbereitungen zur Durchführung von Notfallmaßnahmen im Falle einer Reaktion während der Verabreichung zu treffen (siehe Abschnitt 4.2).

Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter müssen während der MabCampath-Behandlung und 6 Monate danach wirksame Mittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3).

Bisher liegen keine Studien vor, die sich gezielt mit der Auswirkung des Alters auf die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf MabCampath und die Toxizität des Präparats befassen. Ältere Patienten (ab 65 Jahren) vertragen eine Zytostatikatherapie allgemein weniger gut als jüngere Patienten. Da die CLL häufig bei älteren Patienten auftritt, müssen diese Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). In den Studien an First-Line-Patienten und an vortherapierten Patienten wurden keine wesentlichen altersbedingten Unterschiede der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet; der Umfang der Datenbanken ist jedoch beschränkt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auch wenn keine formellen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von MabCampath mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sind zwischen MabCampath und anderen Arzneimitteln keine bekannten klinisch signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten. Da es sich bei MabCampath um ein rekombinantes, humanisiertes Protein handelt, wird eine P450-vermittelte Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln nicht erwartet. MabCampath sollte jedoch nicht innerhalb von drei Wochen vor oder nach der Behandlung mit anderen Chemotherapeutika verabreicht werden.

Wengleich bisher keine entsprechenden Studien vorliegen, wird empfohlen, die Patienten für mindestens 12 Monate nach Ende der MabCampath-Therapie nicht mit Lebendimpfstoffen zu behandeln. Bisher wurde nicht untersucht, ob diese Patienten eine primäre oder sekundäre humorale Immunantwort auf irgendeinen Impfstoff entwickeln können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MabCampath ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Menschliches IgG passiert die Plazentaschranke; MabCampath kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch möglicherweise zur Depletion der fetalen B- und T-Lymphozyten führen. Bisher wurden mit MabCampath keine Fortpflanzungsstudien an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob MabCampath bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung führen kann.

Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter müssen während der MabCampath-Behandlung und 6 Monate danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob MabCampath in die Muttermilch übergeht. Falls eine Behandlung erforderlich ist, darf während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach der MabCampath-Therapie nicht gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine eindeutigen Untersuchungen von MabCampath, die seinen Einfluss auf die Fertilität bemessen. MabCampath kann die menschliche Fortpflanzungsleistung beeinträchtigen (siehe

Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist Vorsicht geboten, da Berichten zufolge Verwirrung und Somnolenz während der Behandlung auftreten können.

4.8. Nebenwirkungen

In den unten stehenden Tabellen werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach MedDRA Systemorgan-Klassen (MedDRA-SOCs) aufgelistet. Die Häufigkeit basiert auf Daten aus klinischen Studien.

Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und deren Synonymen und assoziierten Störungen wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet.

Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Für Ereignisse, die in geringerer Häufigkeit auftreten, liegen aufgrund der Größe der untersuchten Population keine Informationen vor; n=147 für Patienten auf First-Line-Therapie und n=149 für vorhertherapierte Patienten.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von MabCampath sind: Infusionsreaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Urtikaria, Übelkeit, Hautausschlag, Tachykardie, Dispnöe), Zytopenie (Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie), Infektionen (CMV-Virämie, CMV-Infektion, andere Infektionen), Gastrointeralsymptome (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen) sowie neurologische Symptome (Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit). Die häufigsten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Zytopenie, Infusionsreaktionen und Immunsuppression/Infektionen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei First-Line-Patienten

Die Sicherheitsdaten von First-Line-Patienten mit B-CLL basieren auf unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die im Verlauf einer Studie an 147 Patienten auftraten. Diese Patienten nahmen an einer randomisierten, kontrollierten Studie von MabCampath, intravenös gegeben als Monotherapie mit einer Dosis von drei mal wöchentlich 30 mg für bis zu 12 Wochen, einschließlich der Dosisescalationszeit teil. Bei etwa 97% der Patienten, die MabCampath als First-Line-Therapie erhielten, traten unerwünschte Wirkungen auf; die am häufigsten berichteten Wirkungen bei Patienten mit First-Line-Therapie traten zumeist in der ersten Therapiewoche auf.

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten und im Verlauf der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der Behandlung mit MabCampath beobachteten Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeitsgruppen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Zytomegalievirus-Virämie	Pneumonie	Sepsis
	Zytomegalievirus-Infektion	Bronchitis	Staphylokokken-Bakteriämie
		Pharyngitis	Tuberkulose
		Orale Candidose	Bronchopneumonie
			<i>Herpes ophthalmicus</i>
			Beta-hämolytische Streptokokken-Infektion
		Candidose	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Genitalcandidose
			Infektion der Harnwege
			Zystitis
			<i>Tinea corporis</i>
			Nasopharyngitis
			Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Fiebrige Neutropenie	Agranulozytose
		Neutropenie	Lymphopenie
		Leukopenie	Lymphadenopathie
		Thrombozytopenie	Nasenbluten
		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen
			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtsabnahme	Tumorlysesyndrom
			Hyperglykämie
			Gesamtprotein-Rückgang
			Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope	Schwindel
		Benommenheit	
		Zittern	
		Parästhesie	
		Hypoästhesie	
		Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis
Herzkrankungen		Zyanose	Herzstillstand
		Bradykardie	Myokardinfarkt
		Tachykardie	<i>Angina pectoris</i>
		Sinus-Tachykardie	Vorhofflimmern
			Supraventrikuläre Arrhythmien
			Sinus-Bradykardie
			Supraventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie	Orthostatische Hypotonie
			Hitzegefühl
			Flush
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus	Hypoxie
		Dyspnoe	Pleuraerguss
			Dysphonie
			Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Darmverschluss
			Abdominalschmerzen
			Beschwerden im Mund
			Beschwerden im Magen
			Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Allergische Dermatitis	Pruritischer Hautausschlag
	Hautausschlag	Pruritus	Fleckiger Hautausschlag
		Hyperhidrose	Erythematöser Hautausschlag

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
		Erythem	Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung en		Myalgie	Knochenschmerzen
		Muskel- und Skelettschmerzen	Arthralgie
		Rückenschmerzen	Muskel- und Skelettschmerzen in der Brust
			Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Verringerter Harnfluss
			Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Erschöpfung	Schleimhautentzündung
	Schüttelfrost	Asthenie	Erythem am Verabreichungsort
			Lokalisiertes Ödem
			Ödem am Verabreichungsort
			Unwohlsein

Akute Infusionsreaktionen einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Erschöpfung, Hautausschlag, Urtikaria, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Pruritus und Diarrhoe sind berichtet worden. In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen von gering- bis mittelgradiger Schwere. Akute Infusionsreaktionen treten meist in der ersten Therapiewoche auf und klingen danach deutlich ab. Infusionsreaktionen 3. oder 4. Grades kommen gelegentlich nach der ersten Therapiewoche vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei vortherafierten Patienten

Die Sicherheitsdaten von vortherafierten Patienten mit B-CLL basieren auf 149 Patienten, die in Einzelarm-Studien mit MabCampath (Studien 1, 2 und 3) aufgenommen worden waren. Bei mehr als 80% der vorbehandelten Patienten kann mit Nebenwirkungen gerechnet werden; die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen kommen meist während der ersten Therapiewoche vor.

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeitsgruppen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	Zytomegalievirus- Infektion	Bakterielle Infektion
	Pneumonie	<i>Pneumocystis</i> <i>jiroveci</i> -Infektion	Virusinfektion
	Herpes simplex	Pneumonitis	Pilzdermatitis
		Pilzinfektionen	Laryngitis
		Candidose	Rhinitis
		Herpes zoster	Onychomykose
		Abszess	
		Infektion der Harnwege	
		Sinusitis	
		Bronchitis	
		Infektionen der oberen Atemwege	
		Pharyngitis	
	Infektion		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Lymphomähnliche Erkrankung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie	Fiebrige Neutropenie	Knochenmark-aplasie
	Thrombozytopenie	Panzytopenie	Disseminierte intravasale Koagulation
	Anämie	Leukopenie	Hämolytische Anämie, Verringerung des Haptoglobinwertes
		Lymphopenie	Knochenmark-depression
		Purpura	Nasenbluten
			Zahnfleischbluten
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion
			Schwere anaphylaktische und sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Hyponatriämie	Hypokaliämie
		Hypokalziämie	Aggravierter Diabetes mellitus
		Gewichtsabnahme	
		Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen		Durst	
		Verwirrtheit	Depersonalisation
		Ängstlichkeit	Persönlichkeitsstörungen
		Depression	Denkstörungen
		Somnolenz	Impotenz
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit	Nervosität
		Schwindel	Synkope
		Benommenheit	Abnormaler Gang
		Tremor	Dystonie
		Parästhesie	Hyperästhesie
		Hypoästhesie	Neuropathie
		Hyperkinäsie	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	Endophthalmitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit
			Tinnitus
Herzerkrankungen		Palpitation	Herzstillstand
		Tachykardie	Myokardinfarkt
			Vorhofflimmern
			Supraventrikuläre Tachykardie
			Arrhythmie
			Bradykardie
			EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie	Periphere Ischämie
		Gefäßspasmen	
		Flush	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Hypoxie	Stridor
		Hämoptyse	Rachenenge
		Bronchospasmus	Lungeninfiltrat
		Husten	Pleuraerguss
			Atemgeräusche verringert Atembeschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Gastrointestinale Blutung	Gastroenteritis
	Übelkeit	Ulzerative Stomatitis	Zungenulzeration
	Diarrhoe	Stomatitis	Gingivitis
		Abdominalschmerzen	Schluckauf
		Dyspepsie	Aufstoßen
		Verstopfung	Mundtrockenheit
		Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankungen		Gestörte Leberfunktion	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Bullöse Eruptionen	Makulopapulöser Hautausschlag
	Urtikaria	Erythematöser Hautausschlag	Hauterkrankung
	Hautausschlag		
	Hyperhidrose		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	Beinschmerzen
		Myalgie	Hypertonie
		Skelettschmerzen	
		Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie
			Harninkontinenz
			Verringerter Harnfluss
			Polyurie
			Gestörte Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost	Brustschmerzen	Lungenödem
	Fieber	Grippeähnliche Symptome	Periphere Ödeme
	Erschöpfung	Mukositis	Periorbitale Ödeme
		Mundödeme	Schleimhaut-ulzerationen
		Ödeme	Hämatom an der Infusionsstelle
		Asthenie	Dermatitis an der Infusionsstelle
		Unwohlsein	Schmerzen an der Infusionsstelle
		Verändertes Temperaturempfinden	
		Reaktion an der Infusionsstelle	
		Schmerzen	

Nebenwirkungen aus Beobachtungen nach der Markteinführung

Infusionsreaktionen: Schwere und manchmal tödliche Reaktionen einschließlich Bronchospasmen, Hypoxie, Synkopen, Lungeninfiltraten, akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Atemstillstand, Myokardinfarkt, Arrhythmien, akute Herzinsuffizienz und Herzstillstand sind beobachtet worden. Schwere anaphylaktische und andere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock und Angioödem, sind nach Verabreichung von MabCampath berichtet worden. Die Symptome können durch eine Prämedikation und eine einschleichende Dosierung (Dosisescalation) gelindert oder ganz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nach Markteinführung traten schwere und manchmal tödliche virale (z.B. Adenovirus, Parainfluenza- und Hepatitis-B-Virus, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)), bakterielle (einschließlich Tuberkulose und atypischer Mykobakteriosen, Nokardiose), Protozoeninfektionen (z. B. *Toxoplasma gondii*) und Pilzinfektionen (z. B. rhinozerebrale Mukormykosen), einschließlich solcher infolge einer Reaktivierung latenter Infektionen, auf. Die empfohlene Infektionsprophylaxe scheint das Risiko von *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP)- und Herpes- Infektionen wirksam zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Krankheiten mit in einigen Fällen tödlichem Ausgang sind berichtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Schwere Blutungen sind berichtet worden.

Erkrankungen des Immunsystems: Schwere und manchmal tödliche Autoimmunphänomene einschließlich autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunthrombozytopenie, aplastische Anämie, Guillain Barré-Syndrom und dessen chronische Form, chronische entzündliche entmyelinisierende Polyradikuloneuropathie sind berichtet worden. Ein positiver Coombs-Test ist auch beobachtet worden. Tödliche transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (TAGVHD) ist ebenso berichtet worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Tumolyse-syndrom mit tödlichem Ausgang ist berichtet worden.

Erkrankungen des Nervensystems: Bei Patienten mit Thrombozytopenie ist eine intrakranielle Blutung mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

Herzkrankungen: Kongestive Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und eine verringerte Auswurf-fraktion sind bei Patienten berichtet worden, die zuvor mit potenziell kardiotoxischen Arzneimitteln behandelt worden sind.

4.9 Überdosierung

Patienten wurden mit bis zu 240 mg MabCampath in wiederholten Dosis-einheiten behandelt. Bei diesen Patienten können vermehrt unerwünschte Ereignisse 3. oder 4. Grades wie Fieber, Hypotonie und Anämie auftreten. Eine spezifische Antidotbehandlung besteht bei MabCampath nicht. Bei Überdosierung ist die MabCampath-Behandlung zu unterbrechen, und es sind adjuvante Therapiemaßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC04.

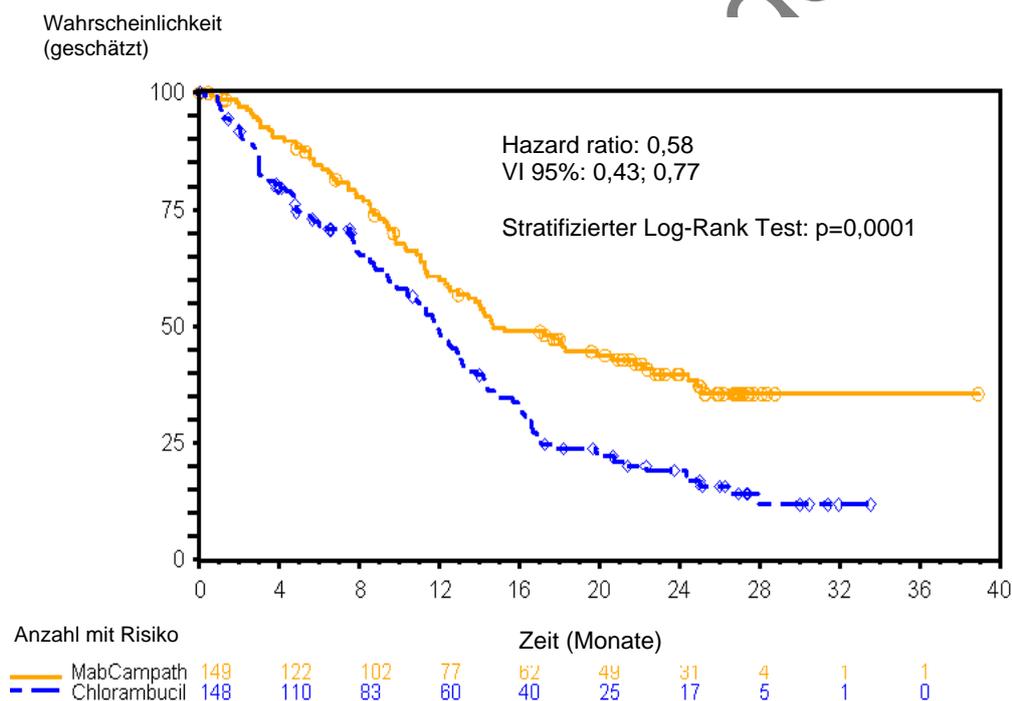
Alemtuzumab ist ein gentechnologisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der spezifisch an ein 21- bis 28-kD-Glykoprotein (CD52) auf der Zelloberfläche von Lymphozyten bindet, das primär auf der Oberfläche von normalen und malignen B- und T-Lymphozyten im peripheren Blut exprimiert wird. Alemtuzumab wurde durch Insertion von sechs Komplementarität-determinierenden Regionen eines monoklonalen IgG2a-Antikörpers von der Ratte in ein menschliches IgG1-Immunglobulinmolekül hergestellt.

Alemtuzumab bewirkt die Lyse von Lymphozyten, indem es an CD52, ein stark exprimiertes, nicht modulierendes Antigen bindet, das auf der Oberfläche praktisch aller B- und T-Lymphozyten sowie von Monozyten, Thymozyten und Makrophagen vorkommt. Der Antikörper führt durch Komplementfixierung und eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität zur Lyse der Lymphozyten. Das Antigen wird von einem kleinen Teil (< 5%) der Granulozyten, nicht jedoch von Erythrozyten oder Thrombozyten exprimiert. Alemtuzumab scheint die hämatopoetischen Stammzellen oder Vorläuferzellen nicht zu schädigen.

First-Line-B-CLL-Patienten

In einer randomisierten, nicht verblindeten Vergleichsstudie der Phase 3 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von MabCampath bei therapiebedürftigen First-Line-B-CLL-Patienten (keine Vortherapie) der Rai-Stadien I-IV bewertet (Studie 4). Gemessen am primären Endpunkt des progredienzfrees Überlebens (PFS) (siehe Abb. 1) erwies sich MabCampath gegenüber Chlorambucil als überlegen.

Abb. 1: Progredienzfrees Überleben in First-Line-Studie (nach Behandlungsgruppen)



Die sekundären Endpunkte waren komplette Remissionsrate (CR; complete response) und Gesamtremissionsrate (CR oder partielle Remissionsrate) unter Verwendung der 1996 NCIWG-Kriterien, Dauer der Remission, Zeit bis zur alternativen Behandlung sowie Sicherheit der beiden Behandlungsarme.

Zusammenfassung von First-Line-Patientenpopulation und Ergebnissen

	Unabhängige Zusammenfassung von Ansprechrate und Dauer		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-Wert
Mittleres Alter (Jahre)	59	60	Nicht zutreffend
Rai-Stadium III/IV der Krankheit	33,6%	33,1%	Nicht zutreffend
Gesamtremissionsrate	83,2%	55,4%	<0,0001*
Komplette Remission	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Partielle Remission	59,1%	53,4%	Nicht zutreffend
Dauer der Remission**, CR oder PR (Monate) K-M Median (95% Vertrauensintervall)	N=124 16,2 (11,5; 23,0)	N=82 12,7 (10,2; 14,3)	Nicht zutreffend
Zeit bis zur alternativen Behandlung (Monate) K-M Median (95% Vertrauensintervall)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***

* Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder Exact-Test

** Dauer der besten Remission

*** Log-Rank-Test stratifiziert nach Rai-Klasse (Stadien I-II im Vergl. zu III-IV)

**** Nach 4-Farben-Fluss

Zytogenetische Analysen bei B-CLL-First-Line-Patienten:

Zunehmend wird deutlich, dass das zytogenetische Profil von B-CLL wichtige prognostische Informationen liefert und vielleicht sogar das Ansprechen auf bestimmte Therapien vorhersagen kann. Bei den First-Line-Therapien (n=282), bei denen zytogenetische Ausgangswerte (FISH) in Studie 4 vorlagen, wurden bei 82% der Patienten chromosomale Aberrationen nachgewiesen, der normale Karyotyp wurde bei 18% festgestellt. Die chromosomalen Aberrationen wurden nach Döhners hierarchischem Modell klassifiziert. Unter den First-Line-Therapien, die entweder MabCampath oder Chlorambucil verwendeten, gab es 21 Patienten mit 17 p-Deletion, 54 Patienten mit 11 q-Deletion, 34 Patienten mit Trisomie 12, 51 Patienten mit normalem Karyotyp und 67 Patienten mit nur 13 q-Deletion.

Bei Patienten mit jeglicher 11 q-Deletion (87% im Vergl. zu 29%, $p < 0,0001$) oder nur 13 q-Deletion (91% im Vergleich zu 62%, $p = 0,0087$) war die Gesamtremissionsrate (ORR) bei den mit MabCampath im Vergleich zu den mit Chlorambucil behandelten Patienten überlegen. Bei den mit MabCampath behandelten Patienten mit 17 p-Deletion wurde ein Trend in Richtung verbesserter ORR beobachtet (64% im Vergleich zu 20%, $p = 0,0805$). Bei Patienten mit nur 13 q-Deletion, die mit MabCampath behandelt wurden, war auch die komplette Remission überlegen (27% im Vergleich zu 0%, $p = 0,0009$). Bei Patienten mit nur 13 q-Deletion, die mit MabCampath behandelt wurden, war das mittlere PFS überlegen (24,4 im Vergleich zu 13,0 Monaten, $p = 0,0170$, stratifiziert nach Rai-Stadium). Bei Patienten mit 17 p-Deletion, Trisomie 12 und normalem Karyotyp wurde ein Trend in Richtung verbessertes PFS beobachtet, aufgrund der geringen Stichprobengröße konnte hier jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bestimmung von CMV durch PCR:

In der randomisierten, kontrollierten Studie mit First-Line-therapierten Patienten (Studie 4) wurden die Patienten im MabCampath-Arm wöchentlich vom Beginn bis zur Beendigung der Behandlung und dann alle zwei Wochen in den ersten beiden Monaten nach Abschluss der Therapie mittels PCR-Assay

(Polymerase-Kettenreaktion) auf CMV getestet. In dieser Studie wurde eine asymptomatische nur für CMV positive PCR bei 77/147 (52,4%) der mit MabCampath behandelten Patienten berichtet. Eine symptomatische CMV-Infektion wurde weniger häufig bei nur 23/147 mit MabCampath behandelten Patienten berichtet (16%). Im MabCampath-Arm der Studie erhielten 36/77 (46,8%) der Patienten mit asymptomatischer PCR-positiver CMV eine antivirale Therapie; bei 47/77 (61%) dieser Patienten wurde die MabCampath-Therapie unterbrochen. Die Anwesenheit einer asymptomatischen positiven PCR für CMV oder einer symptomatischen PCR-positiven CMV-Infektion während der Behandlung mit MabCampath hatte keine nachweisbare Wirkung auf das progredienzfremde Überleben (PFS).

Vortherapierte B-CLL-Patienten:

Die Wirksamkeit von MabCampath wird anhand der allgemeinen Remissions- und der Überlebensraten bestimmt. In der folgenden Tabelle sind die Daten von drei nicht kontrollierten Studien mit B-CLL-Patienten zusammengefasst:

Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Anzahl der Patienten	93	32	24
Diagnosegruppe	B-CLL-Patienten, die mit Alkylanzien behandelt worden waren und bei denen nach einer Fludarabintherapie keine Remission aufgetreten war	B-CLL-Patienten, bei denen nach Behandlung mit herkömmlichen Chemotherapeutika keine Remission oder ein Rezidiv aufgetreten war	B-CLL-Patienten (und ein PLL-Patient), bei denen nach Behandlung mit Fludarabin keine Remission oder ein Rezidiv aufgetreten war
Mittleres Alter (Jahre)	66	57	62
Krankheitsmerkmale (%)			
Rai-Stadium III/IV	76	72	71
B-Symptome	42	31	21
Vortherapien (%):			
Alkylanzien	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Anzahl der Vortherapien (Bereich)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Anfängliches Dosierungsschema	Schrittweise Dosisescalation von 3 auf 10 auf 30 mg	Schrittweise Dosisescalation von 10 auf 30 mg	Schrittweise Dosisescalation von 10 auf 30 mg
Dosierungsschema nach Dosisescalation	30 mg i.v. 3 x pro Woche	30 mg i.v. 3 x pro Woche	30 mg i.v. 3 x pro Woche
Gesamtremissionsrate (%) (95% Vertrauensintervall)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Komplette Remission	2	0	0
Partielle Remission	31	21	29
Mediane Dauer der Remission (Monate) (95% Vertrauensintervall)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Mediane Zeit bis zur Remission (Monate) (95% Vertrauensintervall)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Progredienzfremde Überlebensdauer (Monate)	4	5	7

Parameter zur Bestimmung der Wirksamkeit	Studie 1	Studie 2	Studie 3
(95% Vertrauensintervall)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Überlebensdauer (Monate): (95% Vertrauensintervall)			
Alle Patienten	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Remissionspatienten	33 (26-NE)	44 (28-NE)	36 (19-NE)

NE = nicht erreicht

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie des B-Zell-Typs (B-CLL) charakterisiert, die vorher nicht mit MabCampath behandelt worden waren und bei denen nach einer früheren Therapie mit Purinanaloga keine Remission aufgetreten war. MabCampath wurde als zweistündige intravenöse Infusion nach dem empfohlenen Dosierungsschema (beginnend mit 3 mg und ansteigend auf 30 mg, dreimal wöchentlich, bis zu 12 Wochen lang) verabreicht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von MabCampath folgten einem 2-Kompartiment-Modell und zeigten eine nicht lineare Eliminationskinetik. Nach der letzten 30-mg-Dosis betrug das mittlere Distributionsvolumen im Steady-state 0,15 l/kg (Bereich: 0,1-0,4 l/kg), was darauf schließen lässt, dass vor allem eine Verteilung in die Extrazellulärflüssigkeit- und das Plasma erfolgte. Die systemische Clearance nahm bei wiederholter Gabe aufgrund der herabgesetzten rezeptorvermittelten Clearance (d.h. aufgrund des Rückgangs von CD52-Rezeptoren im peripheren Blut) ab. Mit einer wiederholten Gabe und der hieraus resultierenden Erhöhung der Plasmakonzentration näherte sich die Ausscheidungsrate einer Kinetik nullter Ordnung. Die Halbwertszeit lag bei 8 Stunden (Bereich: 2-32 Stunden) nach der ersten 30-mg-Dosis und bei 6 Tagen (Bereich: 1-14 Tage) nach der letzten 30-mg-Dosis. Die Steady-state-Konzentrationen wurden nach ca. 6 Wochen Behandlung erreicht. Es waren keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik bei Männern und Frauen oder bei unterschiedlichen Altersgruppen erkennbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinische Untersuchung von Alemtuzumab in Tierversuchen hat sich aufgrund der mangelnden Expression des CD52-Antigens bei Nicht-Primaten auf Studien an Affen der Spezies *Macacus cynomolgus* beschränkt.

Am häufigsten trat im Zusammenhang mit der Therapie bei dieser Spezies eine Lymphozytopenie auf. Im Vergleich zu Einzeldosisuntersuchungen wurde bei Studien mit wiederholter Gabe eine leicht kumulative Wirkung auf den Grad der Lymphozytendepletion beobachtet. Die Lymphozytendepletion war nach Ende der Behandlung rasch reversibel. Eine reversible Neutropenie wurde nach täglicher intravenöser oder subkutaner Gabe über einen Zeitraum von 30 Tagen, nicht jedoch nach Einzeldosen oder täglichen Gaben über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet. Die histopathologischen Ergebnisse von Knochenmarkuntersuchungen zeigten keine nennenswerten Veränderungen, die auf die Behandlung zurückzuführen gewesen wären. Intravenöse Einzeldosen von 10 und 30 mg/kg riefen eine mittelgradige bis schwere dosisbedingte Hypotonie hervor, die von leichter Tachykardie begleitet war.

Eine Fab-Fragment-Bindung von MabCampath wurde im lymphatischen Gewebe und im mononukleären Phagozytensystem beobachtet. Eine signifikante Fab-Fragment-Bindung wurde auch im männlichen Genitaltrakt (Epididymis, Sperma, Samenblase) und im Bereich der Haut festgestellt.

Darüber hinaus ergaben die oben genannten Toxizitätsstudien keine für den klinischen Einsatz relevanten Informationen.

Kurz- oder langfristige Tierversuche zur Untersuchung des tumorigenen und mutagenen Potentials von MabCampath wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Inkompatibilitäten mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Jedoch sollten andere Arzneimittel nicht der MabCampath-Infusion beigemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung: MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. MabCampath sollte innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung verwendet werden. Die Lösungen können bei 15°C-30°C oder gekühlt gelagert werden. Dies ist nur akzeptabel, wenn die Lösung unter streng aseptischen Bedingungen zubereitet und vor Licht geschützt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus Klarglas Typ I, verschlossen mit einem Gummistopfen, mit 1 ml Konzentrat.

Packungsgröße: Karton mit 3 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt der Durchstechflasche muss vor der Infusion auf Schwebestoffe und Verfärbungen untersucht werden. Falls Schwebestoffe oder Verfärbungen erkennbar sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. Es wird daher empfohlen, MabCampath unter streng aseptischen Bedingungen für die intravenöse Infusion vorzubereiten und die Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung zu infundieren und vor Licht zu schützen. Den erforderlichen Inhalt der Durchstechflasche zu 100 ml Infusionslösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9%ige Lösung) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung geben. Den Beutel zur guten

Durchmischung der Lösung vorsichtig schwenken. Besonders sorgfältig auf die Sterilität der zubereiteten Lösung achten, da diese keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht der MabCampath-Infusionslösung zugesetzt oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung infundiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Handhabung und Zubereitung der MabCampath-Lösung ist entsprechende Sorgfalt erforderlich. Das Tragen von Latexhandschuhen und Sicherheitsbrille wird empfohlen, um bei einem Brechen der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichem Verschütten einen Kontakt zu vermeiden. Schwangere Frauen und Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, dürfen nicht mit MabCampath in Kontakt kommen.

Die Verfahren für die korrekte Handhabung und Entsorgung sind zu beachten. Verschüttetes oder überschüssiges Material muss durch Verbrennung entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/193/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 06/07/2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10/07/2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller des arzneilich wirksamen Bestandteil biologischen Ursprungs

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgien

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt die Einzelheiten einer erklärenden Broschüre mit den zuständigen nationalen Behörden ab.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass sämtliche MabCampath-verschreibenden Ärzte klinisch relevante Informationsunterlagen bekommen, die folgendes enthalten:

- Erklärende Broschüre
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilage und Etikettierung

Wichtige Informationen, die in der erklärenden Broschüre enthalten sein sollten

- Das Risiko opportunistischer Infektionen, insbesondere Zytomegalievirus-Virämie.
- Eine Empfehlung, für mindestens 12 Monate nach einer Therapie mit MabCampath Impfungen mit Lebendvakzinen zu vermeiden.
- Das Risiko infusionsbedingter Reaktionen.
 - Bedarf an Prämedikation.
 - Erklärung, dass eine Behandlung auf Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich von Maßnahmen zur Wiederbelebung, im Verlauf der Verabreichung zur Verfügung stehen sollten.
 - Erklärung, dass das Risiko infusionsbedingter Reaktionen in der ersten Therapiewoche am höchsten ist.
 - Erklärung, dass bei mäßigen bis schwerwiegenden Nebenwirkungen die Dosis auf derselben Höhe weiter gegeben wird (d. h. keine Dosisescalation), bis jede Dosis gut vertragen wird.
 - Erklärung, dass nach Unterbrechungen der Therapie für mehr als 7 Tage die Gabe von MabCampath mit langsamen Dosisescalierungen wieder aufgenommen werden sollte.

• **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weiterhin jährliche PSUR (Periodic Safety Update Reports) vorlegen, sofern er vom CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) keine anderweitigen Anweisungen erhält.

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan aufgelisteten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten durchzuführen; dies geschieht in Übereinstimmung mit Version 3.3 des Risiko-Management-Plans (RMP), der in Modul 1.8.2 des Antrags auf Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und allen nachfolgenden, durch den CHMP vereinbarten Änderungen dargelegt wird.

Im Einklang mit den Leitlinien zu Risiko-Management-Systemen für Arzneimittel zum Einsatz am Menschen des CHMP sollte der aktualisierte Risiko-Management-Plan zur selben Zeit wie der nächste PSUR (Periodic Safety Update Report) eingereicht werden.

Darüber hinaus sollte ein aktualisierter Risiko-Management-Plan eingereicht werden:

- Wenn neue Informationen vorliegen, die auf die sich auf die aktuellen Sicherheitsangaben, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Minimierung von Risiken auswirken könnten
- Innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen Meilensteins (Pharmakovigilanz oder Minimierung von Risiken)
- Auf Ansuchen der EMA

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabCampath 10 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 10 mg Alemtuzumab.
Jede Ampulle enthält 30 mg Alemtuzumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Dinatriumedetat, Polysorbat 80, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid,
Dinatriumphosphat, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
3 Ampullen à 3 ml
30 mg/3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Vor Gebrauch Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Zur Haltbarkeit des verdünnten Produktes Packungsbeilage beachten.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Verschüttetes oder nicht verwendetes Material sollte mittels Verbrennung beseitigt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/193/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Die Begründung für die Abwesenheit von Braille-Schrift wurde akzeptiert.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

MabCampath 10 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MabCampath 30 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 30 mg Alemtuzumab.
Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Alemtuzumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Dinatriumedetat, Polysorbat 80, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid,
Dinatriumphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
3 Durchstechflaschen à 1 ml
30 mg/ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Vor Gebrauch Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Zur Haltbarkeit des verdünnten Produktes Packungsbeilage beachten.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Verschüttetes oder nicht verwendetes Material sollte mittels Verbrennung beseitigt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/193/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Die Begründung für die Abwesenheit von Braille-Schrift wurde akzeptiert.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG

MabCampath 30 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

MabCampath 10 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Alemtuzumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist MabCampath und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MabCampath beachten?
3. Wie ist MabCampath anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MabCampath aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST MABCAMPATH UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

MabCampath wird zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angewendet, einer Krebserkrankung der Lymphozyten (einer Unterart der weißen Blutkörperchen). Es wird bei Patienten angewendet, für die eine Kombinationstherapie mit Fludarabin (einem anderen Blutkrebsmedikament) nicht geeignet ist.

Der Wirkstoff in MabCampath, Alemtuzumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Ein monoklonaler Antikörper ist eine Eiweißstruktur, die speziell dafür hergestellt wurde, eine bestimmte Struktur (ein so genanntes Antigen) auf der Oberfläche bestimmter Körperzellen zu erkennen und daran zu binden. Bei CLL bildet der Körper zu viele Lymphozyten. Alemtuzumab ist darauf ausgelegt, sich mit einem Glykoprotein (einem mit Zuckermolekülen bedeckten Eiweiß) zu verbinden, das Lymphozyten auf ihrer Zelloberfläche tragen. Diese Anbindung führt zum Absterben der Lymphozyten und trägt somit dazu bei, die CLL zu kontrollieren.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON MABCAMPATH BEACHTEN?

MabCampath darf nicht angewendet werden, wenn Sie:

- allergisch gegenüber Alemtuzumab oder gegenüber Proteinen ähnlichen Ursprungs oder einem der sonstigen Bestandteile von MabCampath sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“). Näheres hierzu erfahren Sie von Ihrem Arzt.
- an einer Infektion leiden.
- mit HIV infiziert sind.
- einen aktiven Zweittumor haben.
- schwanger sind (siehe auch „Schwangerschaft“).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MabCampath ist erforderlich:

Wenn Sie zum **ersten Mal** mit MabCampath behandelt werden, können kurz nach den ersten Infusionen Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4 "Welche Nebenwirkungen sind möglich?"). Diese Nebenwirkungen klingen im Laufe der Behandlung allmählich ab.

Möglicherweise erhalten Sie außerdem

- **Steroide, Antihistaminika oder Analgetika** (zur Behandlung von Fieber), um einen Teil der Nebenwirkungen zu lindern.

In diesem Fall wird die MabCampath-Dosis nicht erhöht, bis die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Die Behandlung mit MabCampath kann Ihre natürliche Widerstandskraft gegen Infektionen herabsetzen.

- **Antibiotika und antivirale Medikamente** können Ihnen verabreicht werden, um Sie zusätzlich vor Infektionen zu schützen.

Während Ihrer Behandlung mit MabCampath und mindestens 2 Monate nach dem Ende der Behandlung werden Sie auf Symptome einer bestimmten Virusinfektion namens *CMV* (*Cytomegalovirus*) untersucht.

Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand sorgfältig überwachen, wenn Sie

- an einer **Herzerkrankung oder Brustschmerzen** leiden und/oder mit **blutdrucksenkenden Medikamenten** behandelt werden, da MabCampath diese Erkrankungen verschlimmern kann. Bei Patienten mit diesen Vorerkrankungen besteht ein höheres Herzinfarktisiko.
- in der Vergangenheit mit **Chemotherapien** oder **gewöhnlichen Medikamenten** behandelt worden sind, die ein hohes Risiko für die Verursachung von Herzschädigungen besitzen, kann es sein, dass Ihr Arzt während der Behandlung mit MabCampath Ihre Herzfunktion überwachen will (EKG, Herzfrequenz, Körpergewicht).
- andere Nebenwirkungen, vor allem Störungen des Blutbildes, durch die Einnahme von MabCampath haben. Ihr Arzt wird die Wirkung der Behandlung und den Verlauf Ihrer Krankheit sorgfältig durch Untersuchungen und die Entnahme von Blutproben zur Analyse regelmäßig überwachen.
- älter als 65 Jahre sind, da Sie das Arzneimittel möglicherweise schlechter vertragen als jüngere Patienten.

Es kann sein, dass Sie während der Verabreichung der Infusion eine **allergische Reaktion oder eine Überempfindlichkeitsreaktion** auf MabCampath entwickeln, insbesondere auf das in der Lösung enthaltene Protein. In einem solchen Fall wird Sie Ihr Arzt entsprechend behandeln.

Sollten Sie nach der Behandlung mit MabCampath eine **Transfusion** von Blutprodukten benötigen, empfehlen wir Ihnen, den behandelnden Arzt darauf hinzuweisen, dass **bestrahlte Blutprodukte** verwendet werden sollen, um das Auftreten fataler Immunreaktionen auszuschließen. Falls Sie nach einer Transfusion ungewöhnliche Symptome wahrnehmen, sollten Sie Ihren behandelnden Arzt informieren.

Die Verwendung von MabCampath bei Kindern unter 17 Jahren und bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Bei Einnahme von MabCampath mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Vor allem sollte MabCampath **nicht** 3 Wochen vor oder nach der Behandlung mit **anderen Krebsmedikamenten** verabreicht werden.

Während der Behandlung und mindestens 12 Monate danach sollten Sie sich auch nicht mit Lebendimpfstoffen impfen lassen. Sprechen Sie vor Impfungen stets mit Ihrem Arzt.

Schwangerschaft

MabCampath darf nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Deshalb gilt:

- Informieren Sie Ihren Arzt bitte sofort, wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter oder ein zeugungsfähiger Mann sind, müssen Sie vor Beginn, während und 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Schwangerschaftsverhütung praktizieren.

Stillzeit

Geben Sie Ihrem Kind ab Beginn der Behandlung keine Muttermilch und beginnen Sie frühestens vier Wochen nach Ende der Behandlung und nach Rücksprache mit Ihrem Arzt wieder mit dem Stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von MabCampath auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings sollten Sie vorsichtig sein, da Verwirrtheit und Schläfrigkeit beobachtet worden sind. Bitte erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt.

3. WIE IST MABCAMPATH ANZUWENDEN?

MabCampath wird über eine Infusion in eine Ihrer Venen verabreicht (siehe auch „Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal“).

Jedes Mal, wenn Sie MabCampath erhalten, dauert es insgesamt etwa 2 Stunden bis die Lösung vollständig in Ihrem Blut ist.

Die Behandlung mit MabCampath kann abhängig vom Behandlungserfolg bis zu **12 Wochen** lang fortgesetzt werden.

In der ersten Woche wird Ihr Arzt die Dosis von MabCampath langsam steigern, um die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern und eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten.

Wenn bei Ihnen zu Beginn der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, werden die niedrigeren Anfangsdosen möglicherweise solange fortgesetzt, bis die Nebenwirkungen verschwinden oder nachlassen. Der Arzt wird Ihren Zustand sorgfältig überwachen und entscheiden, welche MabCampath-Dosis im Laufe der Behandlung für Sie jeweils angemessen ist.

Wenn Sie eine größere Menge von MabCampath angewendet haben, als Sie sollten

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wird Ihr Arzt eine entsprechende Behandlung veranlassen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann MabCampath Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Möglicherweise verschreibt Ihr Arzt Ihnen zusätzlich andere Arzneimittel oder ändert die Dosis, um eventuelle Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MabCampath“).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Atembeschwerden, Lungenentzündung, extreme Kurzatmigkeit, Ohnmacht, Herzinfarkt, Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen, Infektionen, Blutungen im Gehirn (intrakranielle Hämorrhagie) haben zum Tod geführt. Krankheiten in Zusammenhang mit einem überaktiven Immunsystem, wobei Ihr Immunsystem Ihren eigenen Körper angreift, können eine Abnahme der roten Blutkörperchen, eine Abnahme der Blutplättchen und/oder eine Abnahme der weißen Blutkörperchen sowie Erkrankungen des Nervensystems verursachen, was ebenfalls zum Tode führen kann. **Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen dieser Art bei Ihnen auftreten.**

Darüber hinaus wurde über Tests berichtet, in denen das Vorhandensein von Antikörpern nachgewiesen werden konnte, welche rote Blutkörperchen zerstören können (Coombs-Test).

Sehr häufige Nebenwirkungen (gesehen bei mindestens 1 von jeweils 10 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden):

In der Regel treten eine oder mehrere dieser Nebenwirkungen in der ersten Behandlungswoche auf:

- Fieber, Schüttelfrost/Frösteln, Schwitzen, Übelkeit (Brechreiz), Erbrechen, niedriger Blutdruck, Verringerung der Zahl der weißen/roten Blutkörperchen, Infektionen einschließlich Lungenentzündung und Blutvergiftung, Reizungen und/oder Blasenbildung im Mundbereich, Verringerung der Zahl der Blutplättchen, Müdigkeit, Hautausschlag, Juckreiz, rötlicher erhabener Hautausschlag, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall und Appetitverlust.

In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen nur leicht bis mäßig stark und nehmen im Verlauf der Behandlung ab.

Häufige Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Patienten von jeweils 100 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden):

- Hoher Blutdruck, hohe oder niedrige Herzfrequenz, Herzrasen, Krämpfe der Blutgefäße
- Gesichtsrötung, Blutergüsse
- Geschmacksveränderungen
- Verringerter Tastgefühl
- Benommenheit, Gefühl, sich zu drehen, Ohnmacht, Zittern, Rastlosigkeit
- Augenentzündung (z.B. Bindehautentzündung)
- Hautkribbeln oder Hautbrennen
- Störungen der Leberfunktion, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Entzündung, Reizung und/oder Engegefühl in Lunge, Rachen und/oder Nebenhöhlen, zu geringe Sauerstoffzufuhr zu den Körperorganen, Husten, Bluthusten
- Blutungen im Bauchraum (z.B. im Magen und Darm)
- Nebenwirkungen an der Injektionsstelle einschließlich Rötungen, Schwellungen, Schmerzen, Bluterguss, Entzündung
- Allgemeines Unwohlsein, Schwäche, Schmerzen in verschiedenen Körperteilen (Muskeln, Rücken, Brust, Knochen, Gelenke, Magen und Darm)
- Gewichtsverlust, Austrocknung, Durst, geschwollene Unterschenkel, verändertes Temperaturempfinden, niedriger Kalzium- oder Natriumblutspiegel
- Grippeartige Symptome
- Abszess, Hautrötung oder allergische Hautreaktionen, Blasenbildung auf der Haut

- Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Depression, Schlaflosigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Patienten von jeweils 1.000 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden):

- Veränderungen des Knochenmarks
- Herzerkrankungen (Herzstillstand, Herzinfarkt, Herzversagen, unregelmäßige Herzfrequenz)
- Störungen des Blutbildes (anormale Blutgerinnung, verringerter Eiweißanteil, niedriger Kaliumspiegel)
- Erhöhter Blutzucker, Verschlechterung des Diabetes
- Zahnfleischblutungen und -entzündungen, Bläschen an der Zunge, Nasenbluten
- Flüssigkeit in der Lunge, Atembeschwerden, raue Atemgeräusche, laufende Nase, anormale Befunde in der Lunge, Erkrankungen der Lymphknoten
- Nervosität, Denkstörungen
- Schwellungen im Bereich der Augen
- Klingelgeräusche in den Ohren, Taubheit
- Schluckauf, Rülpsen
- Heiserkeit
- Störungen der Nierenfunktion
- Dünndarmlähmung
- Impotenz
- Unsicherheit, erhöhte Muskelanspannung
- Anormal erhöhte oder veränderte Berührungsempfindlichkeit
- Anormale Empfindungen/Gefühle oder Bewegungen
- Schmerzen beim Wasser lassen, verminderter Harnfluss, häufiger Harndrang, Blut im Urin, Blasenschwäche
- Tumorzerfallssyndrom (eine Stoffwechselerkrankung, die mit Seitenschmerzen und Blut im Urin beginnen kann).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST MABCAMPATH AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen MabCampath nach dem auf dem Karton und dem Ampullenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

MabCampath sollte innerhalb von 8 Stunden nach Zubereitung der Lösung verbraucht werden. Innerhalb dieses Zeitraums kann die Lösung bei 15 °C - 30 °C gelagert oder gekühlt werden.

Sie dürfen MabCampath nicht verwenden, wenn Sie vor der Verabreichung Anzeichen von Schwebstoffen oder Farbveränderung bemerken.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal wird nicht länger benötigte Arzneimittel entsorgen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was MabCampath enthält

Der **Wirkstoff** ist Alemtuzumab.

Ein ml enthält 10 mg Alemtuzumab. Jede Ampulle enthält 30 mg Alemtuzumab.

Die **sonstigen Bestandteile** sind Dinatriumedetat, Polysorbat 80, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie MabCampath aussieht und Inhalt der Packung

MabCampath ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wird in Glasampullen geliefert.

Jede Packung MabCampath enthält 3 Ampullen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Italia/Malta
Genzyme Srl (Italia/Italia),
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

In der ersten Woche werden am ersten Tag 3 mg MabCampath, am zweiten Tag 10 mg und am dritten Tag 30 mg verabreicht, abhängig von der Verträglichkeit. MabCampath wird in Dosen von 30 mg dreimal pro Woche an wechselnden Tagen bis zu 12 Wochen lang verabreicht.

Der Ampulleninhalt muss vor der Infusion auf Schwebestoffe und Verfärbungen untersucht werden. Falls Schwebestoffe oder Verfärbungen erkennbar sind, darf die Ampulle nicht verwendet werden.

MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe, deshalb wird empfohlen, MabCampath unter streng aseptischen Bedingungen für die intravenöse Infusion vorzubereiten und die Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden nach der Rekonstitution zu infundieren und vor Licht zu schützen. Den erforderlichen Ampulleninhalt über einen sterilen, faserfreien Filter (5 µm) mit niedriger Proteinbindung zu 100 ml Infusionslösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9%ige Lösung) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung geben. Den Beutel zur guten Durchmischung der Lösung vorsichtig schwenken. Besonders sorgfältig auf die Sterilität der zubereiteten Lösung achten, da diese keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht der MabCampath-Infusionslösung zugesetzt oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung infundiert werden.

Bei der Handhabung und Zubereitung der MabCampath-Lösung ist entsprechende Sorgfalt erforderlich. Das Tragen von Latexhandschuhen und Sicherheitsbrille wird empfohlen, um bei einem Brechen der Ampulle oder anderweitigem versehentlichem Verschütten einen Kontakt zu vermeiden. Schwangere Frauen und Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, dürfen nicht mit MabCampath in Kontakt kommen.

Die Verfahren für die korrekte Handhabung und Entsorgung sind zu beachten. Verschüttetes oder überschüssiges Material muss durch Verbrennung entsorgt werden.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

MabCampath 30 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Alemtuzumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist MabCampath und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MabCampath beachten?
3. Wie ist MabCampath anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MabCampath aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST MABCAMPATH UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

MabCampath wird zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angewendet, einer Krebserkrankung der Lymphozyten (einer Unterart der weißen Blutkörperchen). Es wird bei Patienten angewendet, für die eine Kombinationstherapie mit Fludarabin (einem anderen Blutkrebsmedikament) nicht geeignet ist.

Der Wirkstoff in MabCampath, Alemtuzumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Ein monoklonaler Antikörper ist eine Eiweißstruktur, die speziell dafür hergestellt wurde, eine bestimmte Struktur (ein so genanntes Antigen) auf der Oberfläche bestimmter Körperzellen zu erkennen und daran zu binden. Bei CLL bildet der Körper zu viele Lymphozyten. Alemtuzumab ist darauf ausgelegt, sich mit einem Glykoprotein (einem mit Zuckermolekülen bedeckten Eiweiß) zu verbinden, das Lymphozyten auf ihrer Zelloberfläche tragen. Diese Anbindung führt zum Absterben der Lymphozyten und trägt somit dazu bei, die CLL zu kontrollieren.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON MABCAMPATH BEACHTEN?

MabCampath darf nicht angewendet werden, wenn Sie:

- allergisch gegenüber Alemtuzumab oder gegenüber Proteinen ähnlichen Ursprungs oder einem der sonstigen Bestandteile von MabCampath sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“). Näheres hierzu erfahren Sie von Ihrem Arzt.
- an einer Infektion leiden.
- mit HIV infiziert sind.
- einen aktiven Zweittumor haben.
- schwanger sind (siehe auch „Schwangerschaft“).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MabCampath ist erforderlich:

Wenn Sie zum **ersten Mal** mit MabCampath behandelt werden, können kurz nach den ersten Infusionen Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4 "Welche Nebenwirkungen sind möglich"). Diese Nebenwirkungen klingen im Laufe der Behandlung allmählich ab.

Möglicherweise erhalten Sie außerdem

- **Steroide, Antihistaminika oder Analgetika** (zur Behandlung von Fieber), um einen Teil der Nebenwirkungen zu lindern.

In diesem Fall wird die MabCampath-Dosis nicht erhöht, bis die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Die Behandlung mit MabCampath kann Ihre natürliche Widerstandskraft gegen Infektionen herabsetzen.

- **Antibiotika und antivirale Medikamente** können Ihnen verabreicht werden, um Sie zusätzlich vor Infektionen zu schützen.

Während Ihrer Behandlung mit MabCampath und mindestens 2 Monate nach dem Ende der Behandlung werden Sie auf Symptome einer bestimmten Virusinfektion namens *CMV* (*Cytomegalovirus*) untersucht.

Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand sorgfältig überwachen, wenn Sie

- an einer **Herzerkrankung oder Brustschmerzen** leiden und/oder mit **blutdrucksenkenden Medikamenten** behandelt werden, da MabCampath diese Erkrankungen verschlimmern kann. Bei Patienten mit diesen Vorerkrankungen besteht ein höheres Herzinfarktisiko.
- in der Vergangenheit mit **Chemotherapien** oder **gewöhnlichen Medikamenten** behandelt worden sind, die ein hohes Risiko für die Verursachung von Herzschädigungen besitzen, kann es sein, dass Ihr Arzt während der Behandlung mit MabCampath Ihre Herzfunktion überwachen will (EKG, Herzfrequenz, Körpergewicht).
- andere Nebenwirkungen, vor allem Störungen des Blutbildes, durch die Einnahme von MabCampath haben. Ihr Arzt wird die Wirkung der Behandlung und den Verlauf Ihrer Krankheit sorgfältig durch Untersuchungen und die Entnahme von Blutproben zur Analyse regelmäßig überwachen.
- älter als 65 Jahre sind, da Sie das Arzneimittel möglicherweise schlechter vertragen als jüngere Patienten.

Es kann sein, dass Sie während der Verabreichung der Infusion eine **allergische Reaktion oder eine Überempfindlichkeitsreaktion** auf MabCampath entwickeln, insbesondere auf das in der Lösung enthaltene Protein. In einem solchen Fall wird Sie Ihr Arzt entsprechend behandeln.

Sollten Sie nach der Behandlung mit MabCampath eine **Transfusion** von Blutprodukten benötigen, empfehlen wir Ihnen, den behandelnden Arzt darauf hinzuweisen, dass **bestrahlte Blutprodukte** verwendet werden sollen, um das Auftreten fataler Immunreaktionen auszuschließen. Falls Sie nach einer Transfusion ungewöhnliche Symptome wahrnehmen, sollten Sie Ihren behandelnden Arzt informieren.

Die Verwendung von MabCampath bei Kindern unter 17 Jahren und bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Bei Einnahme von MabCampath mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Vor allem sollte MabCampath **nicht** 3 Wochen vor oder nach der Behandlung mit **anderen Krebsmedikamenten** verabreicht werden.

Während der Behandlung und mindestens 12 Monate danach sollten Sie sich auch nicht mit Lebendimpfstoffen impfen lassen. Sprechen Sie vor Impfungen stets mit Ihrem Arzt.

Schwangerschaft

MabCampath darf nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Deshalb gilt:

- Informieren Sie Ihren Arzt bitte sofort, wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter oder ein zeugungsfähiger Mann sind, müssen Sie vor Beginn, während und 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Schwangerschaftsverhütung praktizieren.

Stillzeit

Geben Sie Ihrem Kind ab Beginn der Behandlung keine Muttermilch und beginnen Sie frühestens vier Wochen nach Ende der Behandlung und nach Rücksprache mit Ihrem Arzt wieder mit dem Stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von MabCampath auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings sollten Sie vorsichtig sein, da Verwirrtheit und Schläfrigkeit beobachtet worden sind. Bitte erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt.

3. WIE IST MABCAMPATH ANZUWENDEN?

MabCampath wird über eine Infusion in eine Ihrer Venen verabreicht (siehe auch „Informationen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal“).

Jedes Mal, wenn Sie MabCampath erhalten dauert es insgesamt etwa 2 Stunden bis die Lösung vollständig in Ihrem Blut ist.

Die Behandlung mit MabCampath kann abhängig vom Behandlungserfolg bis zu **12 Wochen** lang fortgesetzt werden.

In der ersten Woche wird Ihr Arzt die Dosis von MabCampath langsam steigern, um die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern und eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten.

Wenn bei Ihnen zu Beginn der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, werden die niedrigeren Anfangsdosen möglicherweise solange fortgesetzt, bis die Nebenwirkungen verschwinden oder nachlassen. Der Arzt wird Ihren Zustand sorgfältig überwachen und entscheiden, welche MabCampath-Dosis im Laufe der Behandlung für Sie jeweils angemessen ist.

Wenn Sie eine größere Menge von MabCampath angewendet haben, als Sie sollten

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wird Ihr Arzt eine entsprechende Behandlung veranlassen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann MabCampath Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Möglicherweise verschreibt Ihr Arzt Ihnen zusätzlich andere Arzneimittel oder ändert die Dosis, um eventuelle Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 2. „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MabCampath“).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Atembeschwerden, Lungenentzündung, extreme Kurzatmigkeit, Ohnmacht, Herzinfarkt, Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen, Infektionen, Blutungen im Gehirn (intrakranielle Hämorrhagie) haben zum Tod geführt. Krankheiten in Zusammenhang mit einem überaktiven Immunsystem, wobei Ihr Immunsystem Ihren eigenen Körper angreift, können eine Abnahme der roten Blutkörperchen, eine Abnahme der Blutplättchen und/oder eine Abnahme der weißen Blutkörperchen sowie Erkrankungen des Nervensystems verursachen, was ebenfalls zum Tode führen kann. **Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen dieser Art bei Ihnen auftreten.**

Darüber hinaus wurde über Tests berichtet, in denen das Vorhandensein von Antikörpern nachgewiesen werden konnte, welche rote Blutkörperchen zerstören können (Coombs-Test). **Sehr häufige** Nebenwirkungen (gesehen bei mindestens 1 von jeweils 10 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden)

In der Regel treten eine oder mehrere dieser Nebenwirkungen in der ersten Behandlungswoche auf:

- Fieber, Schüttelfrost/Frösteln, Schwitzen, Übelkeit (Brechreiz), Erbrechen, niedriger Blutdruck, Verringerung der Zahl der weißen/roten Blutkörperchen, Infektionen einschließlich Lungenentzündung und Blutvergiftung, Reizungen und/oder Blasenbildung im Mundbereich, Verringerung der Zahl der Blutplättchen, Müdigkeit, Hautausschlag, Juckreiz, rötlicher erhabener Hautausschlag, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall und Appetitverlust.

In den meisten Fällen sind diese Nebenwirkungen nur leicht bis mäßig stark und nehmen im Verlauf der Behandlung ab.

Häufige Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Patienten von jeweils 100 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden):

- Hoher Blutdruck, hohe oder niedrige Herzfrequenz, Herzrasen, Krämpfe der Blutgefäße
- Gesichtsrötung, Blutergüsse
- Geschmacksveränderungen
- Verringerter Tastefühl
- Benommenheit, Gefühl, sich zu drehen, Ohnmacht, Zittern, Rastlosigkeit
- Augenentzündung (z.B. Bindehautentzündung)
- Hautkribbeln oder Hautbrennen
- Störungen der Leberfunktion, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Entzündung, Reizung und/oder Engegefühl in Lunge, Rachen und/oder Nebenhöhlen, zu geringe Sauerstoffzufuhr zu den Körperorganen, Husten, Bluthusten
- Blutungen im Bauchraum (z.B. im Magen und Darm)
- Nebenwirkungen an der Injektionsstelle einschließlich Rötungen, Schwellungen, Schmerzen, Bluterguss, Entzündung
- Allgemeines Unwohlsein, Schwäche, Schmerzen in verschiedenen Körperteilen (Muskeln, Rücken, Brust, Knochen, Gelenke, Magen und Darm)
- Gewichtsverlust, Austrocknung, Durst, geschwollene Unterschenkel, verändertes Temperaturempfinden, niedriger Kalzium- oder Natriumblutspiegel
- Grippeartige Symptome
- Abszess, Hautrötung oder allergische Hautreaktionen, Blasenbildung auf der Haut
- Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Depression, Schlaflosigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Patienten von jeweils 1.000 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden):

- Veränderungen des Knochenmarks
- Herzerkrankungen (Herzstillstand, Herzinfarkt, Herzversagen, unregelmäßige Herzfrequenz)
- Störungen des Blutbildes (anormale Blutgerinnung, verringerter Eiweißanteil, niedriger Kaliumspiegel)
- Erhöhter Blutzucker, Verschlechterung des Diabetes
- Zahnfleischblutungen und -entzündungen, Bläschen an der Zunge, Nasenbluten
- Flüssigkeit in der Lunge, Atembeschwerden, raue Atemgeräusche, laufende Nase, anormale Befunde in der Lunge, Erkrankungen der Lymphknoten
- Nervosität, Denkstörungen
- Schwellungen im Bereich der Augen
- Klingelgeräusche in den Ohren, Taubheit
- Schluckauf, Rülpsen
- Heiserkeit
- Störungen der Nierenfunktion
- Dünndarmlähmung
- Impotenz
- Unsicherheit, erhöhte Muskelanspannung
- Anormal erhöhte oder veränderte Berührungsempfindlichkeit
- Anormale Empfindungen/Gefühle oder Bewegungen
- Schmerzen beim Wasser lassen, verminderter Harnfluss, häufiger Harndrang, Blut im Urin, Blasenschwäche
- Tumorzerfallssyndrom (eine Stoffwechselerkrankung, die mit Seitenschmerzen und Blut im Urin beginnen kann).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST MABCAMPATH AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen MabCampath nach dem auf dem Karton und dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank (2°C-8°C) aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

MabCampath sollte innerhalb von 8 Stunden nach Zubereitung der Lösung verbraucht werden. Innerhalb dieses Zeitraums kann die Lösung bei 15 °C - 30 °C gelagert oder gekühlt werden.

Sie dürfen MabCampath nicht verwenden, wenn Sie vor der Verabreichung Anzeichen von Schwebstoffen oder Farbveränderung bemerken.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal wird nicht länger benötigte Arzneimittel entsorgen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was MabCampath enthält

Der **Wirkstoff** ist Alemtuzumab.

Ein ml enthält 30 mg Alemtuzumab. Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Alemtuzumab.

Die **sonstigen Bestandteile** sind Dinatriumedetat, Polysorbat 80, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie MabCampath aussieht und Inhalt der Packung

MabCampath ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wird in Durchstechflaschen aus Glas geliefert.

Jede Packung MabCampath enthält 3 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Italia/Malta
Genzyme Srl (Italia/Italia),
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

In der ersten Woche werden am ersten Tag 3 mg MabCampath, am zweiten Tag 10 mg und am dritten Tag 30 mg verabreicht, abhängig von der Verträglichkeit. MabCampath wird in Dosen von 30 mg dreimal pro Woche an wechselnden Tagen bis zu 12 Wochen lang verabreicht.

Der Inhalt der Durchstechflasche muss vor der Infusion auf Schwebestoffe und Verfärbungen untersucht werden. Falls Schwebestoffe oder Verfärbungen erkennbar sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

MabCampath enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe, deshalb wird empfohlen, MabCampath unter streng aseptischen Bedingungen für die intravenöse Infusion vorzubereiten und die Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden nach der Rekonstitution zu infundieren und vor Licht zu schützen. Den erforderlichen Inhalt der Durchstechflasche zu 100 ml Infusionslösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9%ige Lösung) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung geben. Den Beutel zur guten Durchmischung der Lösung vorsichtig schwenken. Besonders sorgfältig auf die Sterilität der zubereiteten Lösung achten, da diese keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht der MabCampath-Infusionslösung zugesetzt oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung infundiert werden.

Bei der Handhabung und Zubereitung der MabCampath-Lösung ist entsprechende Sorgfalt erforderlich. Das Tragen von Latexhandschuhen und Sicherheitsbrille wird empfohlen, um bei einem Brechen der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichem Verschütten einen Kontakt zu vermeiden. Schwangere Frauen und Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, dürfen nicht mit MabCampath in Kontakt kommen.

Die Verfahren für die korrekte Handhabung und Entsorgung sind zu beachten. Verschüttetes oder überschüssiges Material muss durch Verbrennung entsorgt werden.