

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabCampath 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg alemtuzumab

Κάθε φύσιγγα περιέχει 30 mg alemtuzumab.

Το alemtuzumab είναι ένα κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης IgG1 επεξεργασμένο με γενετική μηχανική για ανθρώπινη χρήση και με ειδική δράση στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας των 21-28 kD λεμφοκυττάρων (CD52). Το αντίσωμα παράγεται σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) μέσα σε θρεπτικό περιβάλλον.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabCampath ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (B-XΛΛ) για τους οποίους η χημειοθεραπεία συνδυασμού φλουδαραβίνης δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabCampath θα πρέπει να χορηγείται υπό την παρακολούθηση γιατρού με πείρα στη χρήση αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Δοσολογία

Κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας, το MabCampath θα πρέπει να χορηγείται σε κλιμακούμενες δόσεις: 3 mg την 1η ημέρα, 10 mg την 2η ημέρα και 30 mg την 3η ημέρα με την προϋπόθεση ότι η κάθε δόση είναι καλά ανεκτή. Στη συνέχεια, η δόση που συνιστάται είναι 30 mg ημερησίως χορηγούμενη 3 φορές την εβδομάδα κάθε δεύτερη μέρα, για περίοδο μέχρι και 12 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η κλιμάκωση της δοσολογίας μέχρι τα 30 mg μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 3-7 ημέρες. Ωστόσο, αν επέλθουν οξείες, μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως υπόταση, ρίγη, πυρετός, δύσπνοια, αίσθημα ψύχους, εξανθήματα και βρογχοσπασμός (κάποιες από τις οποίες μπορεί να προκληθούν λόγω της απελευθέρωσης κυτοκίνης) με δόσεις είτε των 3 mg είτε των 10 mg, τότε οι δόσεις αυτές πρέπει να επαναληφθούν καθημερινά μέχρι να γίνουν καλά ανεκτές πριν επιχειρηθεί περαιτέρω κλιμάκωση της δοσολογίας (βλ. τμήμα 4.4).

Η μέση διάρκεια θεραπείας για ασθενείς πρώτης γραμμής ήταν 11,7 εβδομάδες και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία 9,0 εβδομάδες.

Μόλις ένας ασθενής πληρεί όλα τα εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια πλήρους ανταπόκρισης, το MabCampath πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται. Αν ένας ασθενής παρουσιάσει βελτίωση (δηλαδή, επιτύχει μερική ανταπόκριση στη θεραπεία ή σταθεροποίηση της ασθένειας) και στη συνέχεια φθάσει σε κάποιο επίπεδο χωρίς περαιτέρω βελτίωση για περίοδο 4

εβδομάδων ή περισσότερο, τότε η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παρακολουθείται. Σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου η θεραπεία διακόπτεται.

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή από το στόμα ή ενδοφλεβίως, η κατάλληλη αντιισταμινική και αναλγητική αγωγή 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση MabCampath κατά την κλιμάκωση της δοσολογίας και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. τμήμα 4.4).

Προφυλακτική αντιβίωση

Αντιβιοτικά και ιοστατικά θα πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. τμήμα 4.4).

Οδηγίες τροποποίησης δοσολογίας

Δεν υπάρχουν συστάσεις τροποποιήσεων δοσολογίας για σοβαρή λεμφοπενία δεδομένου του μηχανισμού δράσης της θεραπείας MabCampath.

Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης ή σοβαρής αιματολογικής τοξικότητας, το MabCampath πρέπει να διακόπτεται μέχρι παρέλευσης του φαινομένου. Συνιστάται η διακοπή του MabCampath σε ασθενείς στους οποίους ο αριθμός αιμοπεταλίων μειούται σε $< 25,000/\mu\text{l}$ ή ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) μειούται σε $< 250/\mu\text{l}$. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της χορήγησης του MabCampath αφού παρέλθει η λοίμωξη ή η τοξικότητα. Η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστεί αυτοάνοση αναιμία ή αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία. Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφεται η συνιστώμενη διαδικασία για τροποποίηση της δοσολογίας κατόπιν εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Αιματολογικές τιμές	Τροποποίηση δόσης*
ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ και/ή αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Για πρώτη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 30 mg όταν ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Για δεύτερη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 10 mg όταν ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Για τρίτη εμφάνιση	Διακοπή θεραπείας MabCampath
$\geq 50\%$ μείωση από τις αρχικές τιμές σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με αρχική τιμή ANC $< 250/\mu\text{l}$ και/ή αρχική τιμή αριθμού αιμοπεταλίων $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Για πρώτη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 30 mg μόλις επανέλθουν οι αρχικές τιμές
Για δεύτερη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 10 mg μόλις επανέλθουν οι αρχικές τιμές
Για τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με MabCampath

*Αν η καθυστέρηση μεταξύ των δόσεων είναι ≥ 7 ημερών, αρχίστε τη θεραπεία με MabCampath στα 3 mg και κλιμακώστε στα 10 mg και στη συνέχεια στα 30 mg ανάλογα με την ανοχή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Ισχύουν οι συστάσεις που αναφέρονται πιο πάνω για τους ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. τμήμα 4.4.).

Ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabCampath σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα MabCampath θα πρέπει να παρασκευάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες του τμήματος 6.6. Όλες οι δόσεις πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση και να έχουν διάρκεια περίπου 2 ωρών.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στο alemtuzumab, σε πρωτεΐνες επιμύος (murine) ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Ενεργές συστηματικές λοιμώξεις
- HIV
- Ενεργές δευτερογενείς κακοήθειες
- Κύηση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οξείες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν κατά την αρχική κλιμάκωση της δόσης, και κάποιες από τις οποίες μπορεί να προκληθούν λόγω της απελευθέρωσης κυτοκίνης περιλαμβάνουν υπόταση, αίσθηση ψύχους/ρίγη, πυρετό, δύσπνοια, και εξανθήματα. Άλλες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ναυτία, κνίδωση, έμετο, κόπωση, δύσπνοια, κεφαλαλγία, κνησμό, διάρροια και βρογχοσπασμό. Η συχνότητα των αντιδράσεων έγχυσης ήταν υψηλότερη κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και παρουσίασε μείωση κατά τη δεύτερη και τρίτη εβδομάδα θεραπείας τόσο σε ασθενείς που έλαβαν έγχυση MabCampath ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και σε ασθενείς που είχαν λάβει και προηγούμενη θεραπεία.

Αν αυτές οι αντιδράσεις είναι μέτριας έως σοβαρής μορφής, τότε η δοσολογία πρέπει να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο πριν από κάθε κλιμακούμενη αύξηση της δοσολογίας, με την κατάλληλη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, μέχρι η κάθε δόση να είναι καλά ανεκτή. Αν η θεραπεία διακοπεί πέραν των 7 ημερών, η επαναχορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνει με σταδιακά κλιμακούμενες δόσεις.

Παροδική υπόταση έχει εμφανισθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν MabCampath. Χρειάζεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο, με στηθάγχη και/ή ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αντι-υπερτασικά φάρμακα. Σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα έχει παρατηρηθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανακοπή σε σχέση με την έγχυση MabCampath.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο αξιολόγησης και συνεχούς παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα, καρδιακός ρυθμός και σωματικό βάρος) των ασθενών που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Συνιστάται η χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με στεροειδή από το στόμα ή ενδοφλεβίως 30-60 λεπτά πριν κάθε έγχυση με MabCampath κατά την κλιμάκωση της δοσολογίας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπευτική αγωγή στεροειδών θα πρέπει να διακόπτεται καταλλήλως αφού επιτευχθεί κλιμάκωση της δοσολογίας. Επιπρόσθετα μπορεί να χορηγηθεί ένα αντιϊσταμινικό

από το στόμα, π.χ. διφαινυδραμίνη 50 mg, και ένα αναλγητικό π.χ. παρακεταμόλη 500 mg. Σε περιπτώσεις εμμόνης οξέων αντιδράσεων σχετιζομένων με την έγχυση, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να παραταθεί για μέχρι και 8 ώρες από την ώρα της ανασύστασης του MabCampath σε διάλυμα προς έγχυση.

Σημαντική μείωση λεμφοκυττάρων, μια αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση του MabCampath, επέρχεται αναπόφευκτα και μπορεί να παραταθεί. Οι τιμές των CD4 και CD8 T-λεμφοκυττάρων αρχίζουν να αυξάνονται από την 8-12^η εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και συνεχίζουν να αποκαθίστανται για αρκετούς μήνες κατόπιν διακοπής της. Στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία MabCampath ως θεραπεία πρώτης γραμμής, η ανάκτηση των τιμών CD4+ σε ≥ 200 κύτταρα/μλ σημειώθηκε 6 μήνες μετά τη θεραπεία, όμως, 2 μήνες μετά τη θεραπεία η μέση τιμή ήταν 183 κύτταρα/μλ. Στους ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία MabCampath ο μέσος χρόνος επίτευξης επιπέδου 200 κυττάρων/μλ είναι 2 μήνες μετά την τελευταία έγχυση με MabCampath αλλά μπορεί να χρειαστούν περισσότεροι από 12 μήνες για να επανέλθουν οι τιμές περίπου στα αρχικά επίπεδα προ θεραπείας. Αυτό μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Υπογραμμίζεται ότι η ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής προφυλακτικής αγωγής (π.χ. τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη 1 δισκίο δύο φορές την ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα, ή άλλης προφυλακτικής αγωγής κατά της πνευμονίας *Pneumocystis jiroveci* (PCP) καθώς και ενός αποτελεσματικού αντιερπητικού παράγοντα από το στόμα, όπως η φαμισκλοβίρη, 250 mg δύο φορές ημερησίως) πρέπει να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα ελάχιστο διάστημα 2 μηνών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με MabCampath ή μέχρι οι τιμές των CD4+ επανέλθουν στα 200 κύτταρα/μλ ή περισσότερα το οποίο είναι το αργότερο.

Μπορεί να υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου επιπλοκών που σχετίζονται με λοιμώξεις, μετά τη θεραπεία με πολλαπλούς χημειοθεραπευτικούς ή βιολογικούς παράγοντες.

Λόγω της πιθανότητας για συσχετιζόμενη με Μετάγγιση Νόσο του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (TAGVHD) συνιστάται ασθενείς που τους έχει χορηγηθεί MabCampath να λαμβάνουν ακτινοβολημένα παράγωγα αίματος.

Η ασυμπτωματική θετική εργαστηριακά ιαμιά κυτταρομεγαλοϊού (CMV) δεν θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητα σοβαρή λοίμωξη που απαιτεί διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να εκτελείται συνεχής κλινική αξιολόγηση για συμπτωματική λοίμωξη CMV κατά τη διάρκεια της θεραπείας MabCampath για διάστημα 2 μηνών τουλάχιστον μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Παροδική ουδετεροπενία 3ου ή 4ου βαθμού παρατηρείται πολύ συχνά μέχρι την 5-8η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Παροδική θρομβοκυτταροπενία 3ου ή 4ου βαθμού παρατηρείται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας, η οποία αρχίζει να βελτιώνεται στους περισσότερους ασθενείς. Ενδείκνυται γι αυτό, αιματολογικός έλεγχος των ασθενών. Αν αναπτυχθεί σοβαρή αιματολογική τοξικότητα, η θεραπεία με MabCampath πρέπει να διακοπεί μέχρι παρέλευσης του φαινομένου. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μετά την παρέλευση του φαινομένου (βλ. τμήμα 4.2). Η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστεί αυτοάνοση αναιμία ή αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία.

Πλήρη αιμοδιαγράμματα και μετρήσεις αιμοπεταλίων πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabCampath και συχνότερα σε ασθενείς που αναπτύσσουν κυτταροπενίες.

Η τακτική και συστηματική παρακολούθηση της έκφρασης των CD52, δεν προτείνεται ως έλεγχος ρουτίνας. Είναι ωστόσο πιθανώς σκόπιμο να επιβεβαιώσει κανείς την παρουσία έκφρασης των CD52, σε περίπτωση ενδεχόμενης επαναθεραπείας. Σε δεδομένα που είναι διαθέσιμα από ασθενείς πρώτης γραμμής που έλαβαν θεραπεία MabCampath, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της έκφρασης των CD52 κοντά στο χρόνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο MabCampath και στο μονοκλωνικό αντίσωμα επιμύος (murine) ή στα χημικά μονοκλωνικά αντισώματα.

Είναι απαραίτητο να υπάρχει διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ενώ το προσωπικό θα πρέπει επίσης να είναι προετοιμασμένο να εφαρμόσει μέτρα επείγουσας ανάγκης, στην περίπτωση που εμφανιστούν αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης (βλ. τμήμα 4.2).

Άντρες και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να εφαρμόζουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 6 μήνες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath (βλ. τμήματα 4.6 και 5.3).

Η σχέση της ηλικίας με τη διάθεση και την τοξικότητα του MabCampath, δεν έχει συγκεκριμένα μελετηθεί. Γενικά, ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 65 ετών) ανέχονται την κυτταροτοξική θεραπεία λιγότερο καλά από τους νεότερους ασθενείς. Επειδή η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία παρουσιάζεται συχνότερα σε αυτή την ομάδα των περισσότερων ηλικιωμένων ασθενών, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. τμήμα 4.2). Στις μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς πρώτης γραμμής και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ηλικία. Ωστόσο, τα μεγέθη των βάσεων δεδομένων ήταν περιορισμένα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με το MabCampath, κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις του MabCampath με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δεν είναι γνωστές. Επειδή το MabCampath είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρωποποιημένη πρωτεΐνη, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο με τη μεσολάβηση του P450. Συνιστάται ωστόσο, να μη χορηγείται το MabCampath σε διάστημα μικρότερο των 3 εβδομάδων από τη χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Παρότι δεν έχει μελετηθεί, συνιστάται να μη λαμβάνουν οι ασθενείς εμβόλια ζώντων ιών για 12 μήνες τουλάχιστον μετά τη θεραπεία με το MabCampath. Η ικανότητα δημιουργίας πρωτογενούς ή αναμνηστικής χημικής ανταπόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο δεν έχει μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το MabCampath αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη Ανοσοσφαιρίνη G (IgG) διέρχεται του φραγμού του πλακούντα. Το MabCampath μπορεί επίσης να διέλθει του φραγμού του πλακούντα καθώς και εν δυνάμει να προκαλέσει μείωση των εμβρυϊκών λεμφοκυττάρων B και T. Μελέτες αναπαραγωγικής λειτουργίας σε ζώα με το MabCampath δεν έχουν διενεργηθεί. Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Άντρες και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εάν είναι απαραίτητη η θεραπευτική αγωγή τότε ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν οριστικές μελέτες γύρω από το MabCampath που να αξιολογούν την επίδρασή του στη γονιμότητα. Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική

ικανότητα του ανθρώπου (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή καθότι έχουν αναφερθεί σύγχυση και υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πίνακες που ακολουθούν αναφέρουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις κατηγορίες οργανικού συστήματος MedDRA (MedDRA SOC). Οι συχνότητες βασίζονται σε δεδομένα κλινικών δοκιμών. Ο πιο κατάλληλος όρος MedDRA χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τα συνώνυμά της και σχετικές καταστάσεις.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με χαμηλότερη συχνότητα, λόγω του μεγέθους του υπό μελέτη πληθυσμού, $n = 147$ για ασθενείς πρώτης γραμμής και $n = 149$ για ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το MabCampath είναι: αντιδράσεις στην έγχυση (πυρεξία, ρίγη, υπόταση, κνίδωση, ναυτία, εξάνθημα, ταχυκαρδία, δύσπνοια), κυτταροπενία (ουδετεροπενία, λεμφοπενία θρομβοκυτταροπενία, αναιμία), λοιμώξεις (ιαιμία CMV, λοίμωξη CMV, άλλες λοιμώξεις), γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, κοιλιακός άλγος) και νευρολογικά συμπτώματα (αϋπνία, άγχος). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυτταροπενίες, αντιδράσεις στην έγχυση και ανοσοκαταστολή/λοιμώξεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς πρώτης γραμμής

Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς Β-ΧΛΛ πρώτης γραμμής βασίζονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης σε 147 ασθενείς εγγεγραμμένους σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη του MabCampath ως μονοθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σε δοσολογία 30 mg τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι 12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένης περιόδου κλιμάκωσης της δοσολογίας. Περίπου 97% των ασθενών πρώτης γραμμής παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις σε ασθενείς πρώτης γραμμής συνήθως παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας.

Μέσα σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μέσα σε 30 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας MabCampath με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ιαιμία κυτταρομεγαλοϊού	Πνευμονία	Σηψαιμία
	Λοίμωξη κυτταρομεγαλοϊού	Βρογχίτιδα	Σταφυλοκοκκική βακτηριαμία
		Φαρυγγίτιδα	Φυματίωση
		Στοματική καντιντίαση	Βροχοπνευμονία
			Οφθαλμικός έρπης
			Στρεπτοκοκκική λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο
			Καντιντίαση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			Καντιντίαση γεννητικών οργάνων
			Λοίμωξη της ουροποιητικής οδού
			Κυστίτιδα
			Τριχοφυτία σώματος
			Ρινοφαρυγγίτιδα
			Ρινίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εμπύρετη ουδετεροπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία
		Ουδετεροπενία	Λεμφοπενία
		Λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια
		Θρομβοκυτταροπενία	Επίσταξη
		Αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μείωση του βάρους	Σύνδρομο λύσης όγκου
			Υπεργλυκαιμία
			Μείωση ολικής πρωτεΐνης
			Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Λιποθυμία	Τλιγγος
		Ζάλη	
		Τρόμος	
		Παραισθησία	
		Υπαισθησία	
		Κεφαλαλγία	
Οφθαλμικές διαταραχές			Επιπεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές		Κυάνωση	Καρδιακή ανακοπή
		Βραδυκαρδία	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
		Ταχυκαρδία	Στηθάγχη
		Κομβική ταχυκαρδία	Κολπική μαρμαρυγή
			Υπερκοιλιακή αρρυθμία
			Κομβική βραδυκαρδία
			Υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Υπέρταση	Ορθοστατική υπόταση
			Έξαψη
			Ερύθημα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος	Υποξία
		Δύσπνοια	Πλευρική συλλογή
			Δυσφωνία
			Ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος	Ειλεός
		Κοιλιακό άλγος	Στοματική ενόχληση
			Στομαχική ενόχληση
			Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του	Κνίδωση	Αλλεργική δερματίτιδα	Κνησμός/εξάνθημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Κνησμός	Κηλιδώδες εξάνθημα
		Υπεριδρωσία	Ερυθηματώδες εξάνθημα
		Ερύθημα	Δερματίτιδα
Διαταραχές του μυο-σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	Οστεαλγία
		Μυοσκελετικός πόνος	Αρθραλγία
		Οσφυαλγία	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος
			Μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ελαττωμένη ροή ούρων
			Δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός	Κόπωση	Φλεγμονή των βλεννογόνων
	Ρίγη	Αδυναμία	Ερύθημα στο σημείο έγχυσης
			Τοπικό οίδημα
			Οίδημα στο σημείο έγχυσης
			Κακουχία

Οξείες αντιδράσεις έγχυσης συμπεριλαμβανομένου πυρετού, ρίγους, ναυτίας, έμετου, υπότασης, κόπωσης, εξανθήματος, κνίδωσης, δύσπνοιας, κεφαλαλγίας, κνησμού και διάρροιας έχουν αναφερθεί. Η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οξείες αντιδράσεις έγχυσης συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας και μετέπειτα μειώνονται σημαντικά. 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού αντιδράσεις έγχυσης είναι ασυνήθεις μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία

Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς Β-ΧΛΛ που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία βασίζονται σε 149 ασθενείς εγγεγραμμένους σε μελέτες ενός σκέλους του MabCampath (Μελέτες 1, 2 και 3). Περισσότερο από το 80% των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία μπορεί να αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας.

Μέσα σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρυστίσεις	Σηψαιμία	Λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό	Βακτηριακή λοίμωξη
	Πνευμονία	Λοίμωξη Pneumocystis jiroveci	Ιογενής λοίμωξη
	Απλός έρπης	Πνευμονία	Μυκητιασική δερματίτιδα
		Μυκητιασική λοίμωξη	Λαρυγγίτιδα
		Καντιντίαση	Ρινίτιδα
		Έρπης ζωστήρας	Ονυχομυκητίαση
		Απόστημα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
		Λοίμωξη της ουροποιητικής οδού	
		Παραρρινοκολπίτιδα	
		Βρογχίτιδα	
		Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	
		Φαρυγγίτιδα	
		Λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Διαταραχή τύπου λεμφώματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Κοκκιοκυτταροπενία	Εμπίρετη ουδετεροπενία	Απλασία μυελού των οστών
	Θρομβοπενία	Πανκυτταροπενία	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
	Αναιμία	Λευκοπενία	Αιμολυτική αναιμία, μείωση της απτοσφαιρίνης
		Λεμφοπενία	Καταστολή του μυελού των οστών
		Πορφύρα	Επίσταξη
			Ουλορραγία
			Μη φυσιολογικές τιμές αιματολογικών εξετάσεων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργική αντίδραση
			Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Υπονατρίαμια	Υποκαλιαιμία
		Υπασβεστιαμία	Επιδείνωση σακχαρώδους διαβήτη
		Ελάττωση βάρους	
		Αφυδάτωση	
		Δίψα	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Σύγχυση	Αποπροσωποποίηση
		Άγχος	Διαταραχές προσωπικότητας
		Κατάθλιψη	Μη φυσιολογική σκέψη
		Υπνηλία	Ανδρική ανικανότητα
		Αϋπνία	Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Τλιγγος	Λιποθυμία
		Ζάλη	Μη φυσιολογικό βάδισμα
		Τρόμος	Δυστονία
		Παραίσθησία	Υπεραιοσθησία
		Υπαιοσθησία	Νευροπάθεια
		Υπερκινησία	Διαταραχή της γεύσης
		Απώλεια της γεύσης	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα	Ενδοφθαλμίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Κώφωση Εμβοές ότων
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Καρδιακή ανακοπή Έμφραγμα του μυοκαρδίου Κολπική μαρμαρυγή Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
			Αρρυθμία
			Βραδυκαρδία
			Μη φυσιολογικό ΗΚΓ
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Υπέρταση Αγγειοσπασμός Έξαψη	Περιφερική ισχαιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Υποξία Αιμόπτυση Βρογχόσπασμος Βήχας	Σπασμός Σφιξίμο στο λαιμό Πνευμονικές διηθήσεις Πλευρική συλλογή Ελαττωμένοι αναπνευστικοί ήχοι Αναπνευστική διαταραχή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος Ναυτία Διάρροια	Αιμορραγία πεπτικού Ελκώδης στοματίτιδα Στοματίτιδα Κοιλιακό άλγος Δυσπεψία Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός	Γαστρεντερίτιδα Εξέλκωση της γλώσσας Ουλίτιδα Λόξυγγας Ερυγές Ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός Κνίδωση Εξάνθημα	Φυσαλιδώδες εξάνθημα Ερυθηματώδες εξάνθημα	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Δερματική διαταραχή
	Υπεριδρωσία		
Διαταραχές του μυο-σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυαλγία Σκελετικός πόνος Οσφυαλγία	Πόνος στα κάτω άκρα Υπερτονία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αιματουρία Ακράτεια ούρων Ελαττωμένη ροή ούρων Πολυουρία Μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
Γενικές διαταραχές και	Αίσθηση ψύχους	Πόνος στο στήθος	Πνευμονικό οίδημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός	Γριππώδη συμπτώματα	Περιφερικό οίδημα
	Κόπωση	Βλεννογονίτιδα	Περικογχικό οίδημα
		Στοματικό οίδημα	Εξέλκωση βλεννογόνου
		Οίδημα	Μωλωπισμός στο σημείο της έγχυσης
		Εξασθένιση	Δερματίτιδα στο σημείο της έγχυσης
		Κακουχία	Πόνος στο σημείο της έγχυσης
		Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας	
		Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης	
		Άλγος	

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Αντιδράσεις έγχυσης: Σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του βρογχοσπασμού, της υποξίας, της συγκοπής, των πνευμονικών διτητημάτων, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), της αναπνευστικής ανακοπής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των αρρυθμιών, της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιακής ανακοπής έχουν παρατηρηθεί. Σοβαρές αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας (Shock) και του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις μετά τη χορήγηση του MabCampath. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν ή να αποφευχθούν αν χρησιμοποιηθεί προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και κλιμακούμενη αύξηση της δόσης (βλ. τμήμα 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. αδενοϊός, parainfluenza, ηπατίτιδα Β, Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)), βακτηριδιακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης φυματίωσης και άτυπων μυκοβακτηριδιώσεων, νοκαρδίασης), λοιμώξεις από πρωτόζωα (π.χ. *Toxoplasma gondii*) και μυκητιασικές (π.χ. ρινοεγκεφαλική μουκορμύκωση) λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων όσων οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθάνουσών λοιμώξεων, έχουν παρατηρηθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η συνιστώμενη αντιμικροβιακή προφύλαξη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην μείωση των λοιμώξεων PCP και Έρπητα (βλ. τμήμα 4.4).

Έχουν αναφερθεί λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με EBV, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανάσιμες.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος: Σοβαρές αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σοβαρά και μερικές φορές θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, αυτοάνοσης θρομβοπενίας, απλαστικής αναιμίας, συνδρόμου Guillain Barré και της χρόνιας μορφής του, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας έχουν αναφερθεί. Θετική δοκιμασία Coombs έχει επίσης παρατηρηθεί. Θανατηφόρα συσχετιζόμενα με Μετάγγιση Νόσος του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (TAGVHD) έχει επίσης αναφερθεί.

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές: Έχει αναφερθεί σπάνια σύνδρομο λύσης όγκου, με θανατηφόρα κατάληξη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Έχει παρουσιαστεί ενδοκρανιακή αιμορραγία με θανατηφόρα κατάληξη, σε ασθενείς με θρομβοπενία.

Καρδιολογικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδιοπάθειας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς έχουν λάβει επαναλαμβανόμενες δόσεις μέχρι και 240 mg MabCampath. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4, όπως πυρετού, υπότασης και αναιμίας, πιθανόν να είναι υψηλότερη στους ασθενείς αυτούς. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για το MabCampath. Συνιστάται διακοπή του MabCampath και χορήγηση υποστηρικτικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC04.

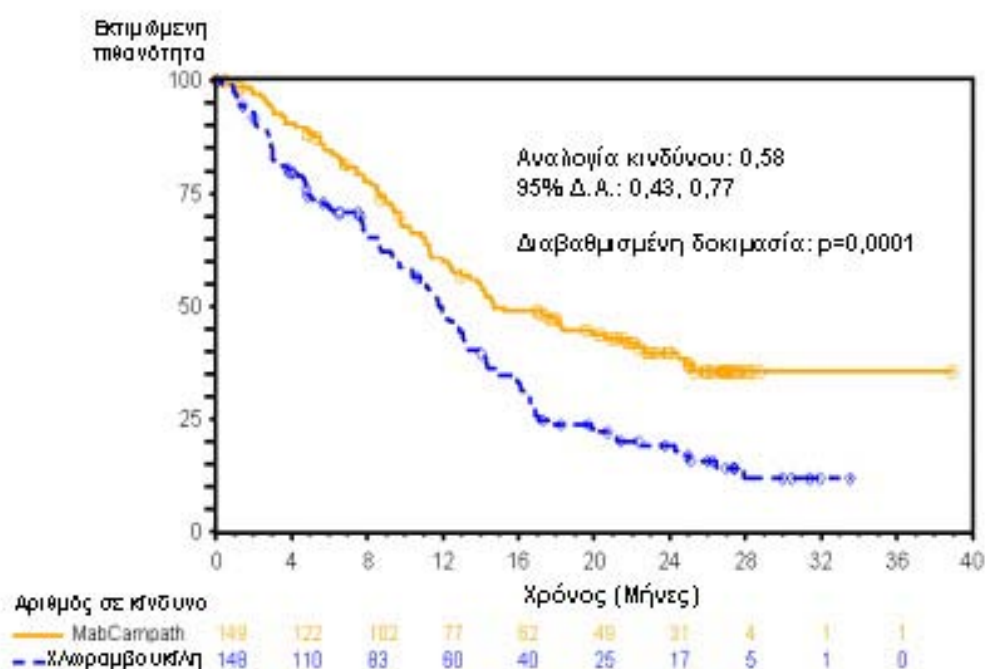
Το alemtuzumab είναι ένα κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης IgG1 επεξεργασμένο με γενετική μηχανική για ανθρώπινη χρήση και με ειδική δράση στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας των 21-28 kD λεμφοκυττάρων (CD52) που εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια φυσιολογικών και κακοήθων περιφερικών B και T λεμφοκυττάρων. Το alemtuzumab δημιουργήθηκε με την εισαγωγή έξι περιοχών καθορισμού συμπληρωματικότητας από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα επιτύπος IgG2a σε ένα μόριο ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1.

Το alemtuzumab προκαλεί τη λύση των λεμφοκυττάρων με τη δέσμευσή του στο CD52, ένα υψηλά εκπεφρασμένο μη μεταβλητό αντιγόνο το οποίο παρουσιάζεται στην επιφάνεια ουσιαστικά όλων των λεμφοκυττάρων B και T καθώς και των μονοκυττάρων, των θυμοκυττάρων (λεμφοειδών κυττάρων που σχηματίζονται στο θύμο) και των μακροφάγων κυττάρων. Το αντίσωμα μεσολαβεί στη λύση των λεμφοκυττάρων διαμέσου καθήλωσης του συμπληρώματος και της εξαρτώμενης αντισωμάτων κυτταροτοξικότητας με κυτταρική μεσολάβηση. Το αντιγόνο έχει ανευρεθεί σε μικρό ποσοστό (< 5%) των κοκκιοκυττάρων, αλλά όχι σε ερυθροκύτταρα ή αιμοπετάλια. Το alemtuzumab δεν φαίνεται να προκαλεί βλάβη στα αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα ή στα αρχέγονα κύτταρα.

Ασθενείς B-XLL πρώτης γραμμής

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabCampath αξιολογήθηκαν σε μια συγκριτική δοκιμή Φάσης 3, ανοικτής ετικέτας, τυχαιοποιημένης που διενεργήθηκε σε ασθενείς πρώτης γραμμής (χωρίς προηγούμενη θεραπεία) σταδίου Rai I-IV B-XLL, οι οποίοι έχρηζαν θεραπείας (Μελέτη 4). Καταδείχθηκε ότι το MabCampath ήταν ανώτερο από την χλωραμβουκίλη, όπως μετρήθηκε από το πρώτον τελικό σημείο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (δείτε την Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε μελέτη πρώτης γραμμής (κατά ομάδα θεραπείας)



Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν ποσοστά πλήρους απόκρισης και γενικής απόκρισης (πλήρης ή μερική απόκριση) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια 1996 NCIWG, τη διάρκεια της απόκρισης, τον χρόνο μέχρι την εναλλακτική θεραπεία και την ασφάλεια των δύο σκελών θεραπείας.

Περίληψη πληθυσμού ασθενών πρώτης γραμμής και αποτελεσμάτων

	Ανεξάρτητη αναθεώρηση του ποσοστού απόκρισης και της διάρκειας		
	MabCampath n=149	Χλωραμβουκίλη n=148	Τιμή P
Μέση ηλικία (Ετη)	59	60	Δεν εφαρμόζεται
Νόσος σταδίου Rai III/IV	33,6%	33,1%	Δεν εφαρμόζεται
Ποσοστό γενικής απόκρισης	83,2%	55,4%	<0,0001*
Πλήρης απόκριση	24,2%	2,0%	<0,0001*
Αρνητικό MRD ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Μερική απόκριση	59,1%	53,4%	Δεν εφαρμόζεται
Διάρκεια απόκρισης **, Πλήρης απόκριση ή Μερική απόκριση (Μήνες) Μέση τιμή K-M (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Δεν εφαρμόζεται
Χρόνος μέχρι την εναλλακτική θεραπεία (Μήνες) Μέση τιμή K-M (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***

*Δοκιμασία Pearson χ^2 ή δοκιμασία Exact

** Διάρκεια της καλύτερης απόκρισης

*** Δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη κατά ομάδα Rai (Στάδιο I-II έναντι III-IV)

**** κατά ροή 4 χρωμάτων

Κυτταρογενετικές αναλύσεις σε ασθενείς B-ΧΛΛ πρώτης γραμμής:

Το κυτταρογενετικό προφίλ της B-ΧΛΛ αναγνωρίζεται αυξανόμενα ως ένα που παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες και μπορεί να προβλέψει την απόκριση σε ορισμένες θεραπείες. Από τους ασθενείς πρώτης γραμμής (n=282) για τους οποίους υπήρξαν κυτταρογενετικά δεδομένα γραμμής αναφοράς (FISH) στην Μελέτη 4, ανιχνεύθηκαν χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε 82%, ενώ σε 18% ανιχνεύθηκε φυσιολογικός καρυότυπος. Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με το ιεραρχικό μοντέλο του Döhner. Σε ασθενείς πρώτης γραμμής που έλαβαν θεραπεία MabCampath ή χλωραμβουκίλης, 21 ασθενείς εμφάνισαν διαγραφή 17p, 54 ασθενείς διαγραφή 11q, 34 ασθενείς τρισωμία 12, 51 ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογικό καρυότυπο και 67 ασθενείς μοναδική διαγραφή 13q.

Το ποσοστό γενικής απόκρισης ήταν ανώτερο σε ασθενείς με οποιαδήποτε διαγραφή 11q (87% έναντι 29%, p<0,0001) ή μοναδική διαγραφή 13q (91% έναντι 62%, p=0,0087) που έλαβαν θεραπεία MabCampath σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χλωραμβουκίλη. Παρατηρήθηκε μια τάση προς βελτιωμένο ποσοστό γενικής απόκρισης σε ασθενείς με διαγραφή 17p που έλαβαν θεραπεία MabCampath (64% έναντι 20%, p=0,0805). Οι περιπτώσεις πλήρους ύφεσης ήταν επίσης περισσότερες σε ασθενείς με μοναδική διαγραφή 13q που έλαβαν θεραπεία MabCampath (27% έναντι 0%, p=0,0009). Η μέση τιμή PFS ήταν ανώτερη σε ασθενείς με μοναδική διαγραφή 13q που έλαβαν θεραπεία MabCampath (24,4 έναντι 13,0 μήνες, p=0,0170 διαστρωματοποιημένη κατά στάδιο Rai). Παρατηρήθηκε μια τάση προς βελτιωμένη PFS σε ασθενείς με διαγραφή 17p, τρισωμία 12 και φυσιολογικό καρυότυπο, η οποία όμως δεν έφθασε σε σημαντικά επίπεδα λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Αξιολόγηση του CMV με PCR:

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς πρώτης γραμμής (Μελέτη 4), οι ασθενείς του σκέλους MabCampath εξετάστηκαν σε εβδομαδιαία βάση για CMV χρησιμοποιώντας ανάλυση PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας και ανά

δεκαπενθήμερο για τους πρώτους 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Σε αυτή τη μελέτη, αναφέρθηκε ασυμπτωματική λοίμωξη μόνο για CMN με θετική ανάλυση PCR σε 77/147 (52,4%) των ασθενών που λάμβαναν MabCampath, αναφέρθηκε συμπτωματική λοίμωξη CMV λιγότερο συχνά σε 23/147 ασθενείς που λάμβαναν MabCampath (16%). Στο σκέλος του MabCampath 36/77 (46,8%) των ασθενών με ασυμπτωματική λοίμωξη CMV θετική στην ανάλυση PCR έλαβαν αντιική θεραπεία και σε 47/77 (61%) από αυτούς τους ασθενείς διακόπηκε η θεραπεία MabCampath. Η παρουσία ασυμπτωματικής λοίμωξης για CMV με θετική ανάλυση PCR ή συμπτωματικής λοίμωξης CMV με θετική ανάλυση PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabCampath δεν είχε μετρήσιμη επίδραση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Ασθενείς B-ΧΛΛ που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία:

Ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας του MabCampath στηρίζεται στα γενικά ποσοστά απόκρισης και επιβίωσης. Τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα από τρεις μη ελεγχόμενες μελέτες B-ΧΛΛ (B-λεμφοκυττάρων χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Αριθμός Ασθενών	93	32	24
Διαγνωστική Ομάδα	Ασθενείς με B-ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν έναν αλκυλιούντα παράγοντα και απέτυχαν με την φλουδαραβίνη	Ασθενείς με B-ΧΛΛ οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν υποτροπή μετά από αγωγή συμβατικής χημειοθεραπείας	Ασθενείς με B-ΧΛΛ (συν ένας ασθενής με ΠΛΛ - προλεμφοκυτταρική λευχαιμία) οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν υποτροπή κατόπιν θεραπευτικής αγωγής με φλουδαραβίνη
Μέση ηλικία (χρόνια)	66	57	62
Χαρακτηριστικά της νόσου (%)			
Στάδιο Rai III/IV	76	72	71
Συμπτώματα B-ΧΛΛ	42	31	21
Προηγούμενες Θεραπείες (%):			
Αλκυλιούντες παράγοντες	100	100	92
Φλουδαραβίνη	100	34	100
Αριθμός προηγούμενων σχημάτων (εύρος)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Αρχικό Δοσολογικό Σχήμα	Σταδιακή κλιμάκωση από 3 έως 10 έως 30 mg	Σταδιακή κλιμάκωση από 10 έως 30 mg	Σταδιακή κλιμάκωση από 10 έως 30 mg
Τελικό Δοσολογικό Σχήμα	30 mg iv 3 x εβδομάδα	30 mg iv 3 x εβδομάδα	30 mg iv 3 x εβδομάδα
Συνολικό Ποσοστό Απόκρισης (%) (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Πλήρης Απόκριση	2	0	0
Μερική Απόκριση	31	21	29
Μέση Διάρκεια Απόκρισης (μήνες) (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Μέσος χρόνος μέχρι την απόκριση (μήνες) (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (μήνες) (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Επιβίωση (μήνες): (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)			
Όλοι οι ασθενείς	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Ασθενείς που αποκρίθηκαν	33 (26-ΔΕ)	44 (28-ΔΕ)	36 (19-ΔΕ)

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία Β-λεμφοκυττάρων (Β-ΧΛΛ) στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά MabCampath και στους οποίους απέτυχαν προηγούμενες θεραπείες με ανάλογα πουρίνης. Το MabCampath χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών, στη συνιστώμενη δοσολογική κλίμακα, ξεκινώντας με 3 mg με κλιμάκωση στα 30 mg, 3 φορές την εβδομάδα, για διάστημα μέχρι και 12 εβδομάδων. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του MabCampath ακολούθησαν ένα πρότυπο 2-διαμερισμάτων και παρουσίασαν μη γραμμικές κινητικές ιδιότητες απομάκρυνσης. Μετά την τελευταία δόση των 30 mg, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 0,15 l/kg (εύρος: 0,1-0,4 l/kg), υποδεικνύοντας ότι η κατανομή έγινε κυρίως στο εξωκυτταρικό υγρό και στα διαμερίσματα πλάσματος. Η συστηματική κάθαρση μειώθηκε με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση λόγω μειωμένης κάθαρσης με τη μεσολάβηση υποδοχέα (δηλ. απώλεια υποδοχέων CD52 στην περιφέρεια). Με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση και την επακόλουθη συσσώρευση συγκέντρωσης πλάσματος, ο ρυθμός απομάκρυνσης προσέγγισε κινητικές ιδιότητες της τάξης του μηδέν. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 8 ώρες (εύρος: 2-32 ώρες) μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης 30 mg και 6 ημέρες (κλίμακα: 1-14 μέρες) μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης 30 mg. Σταθεροποίηση των συγκεντρώσεων επιτεύχθηκαν κάπου 6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δοσολογίας. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ αντρών και γυναικών ούτε οποιαδήποτε έκδηλη επίδραση λόγω ηλικίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προκλινική αξιολόγηση του alemtuzumab στα ζώα έχει περιοριστεί στο είδος πιθήκου *cynomolgus* λόγω της έλλειψης έκφρασης του αντιγόνου CD52 σε μη πρωτεύοντα είδη.

Η λεμφοκυτταροπενία ήταν η πιο συχνή επίδραση, σχετική με τη θεραπεία, σε αυτό το είδος. Παρατηρήθηκε ελαφρά αθροιστική επίδραση στο βαθμό μείωσης των λεμφοκυττάρων σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σύγκριση με μελέτες εφάπαξ δόσεων. Η μείωση των λεμφοκυττάρων ήταν ταχέως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της χορήγησης. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε κατόπιν ημερήσιας ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης για 30 ημέρες, όχι όμως κατόπιν εφάπαξ δόσεων, ούτε κατόπιν καθημερινής χορήγησης για 14 ημέρες. Αποτελέσματα εξετάσεων ιστοπαθολογίας από δείγματα μυελού των οστών δεν αποκάλυψαν σημαντικές αλλαγές οφειλόμενες στη θεραπεία. Εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις 10 και 30 mg/kg προκάλεσαν μέτρια ως σοβαρή δοσοεξαρτώμενη υπόταση μαζί με ελαφρά ταχυκαρδία.

Παρατηρήθηκε δέσμευση του MabCampath Fab στους λεμφικούς ιστούς και στο σύστημα των μονοκυτταρικών φαγοκυττάρων. Σημαντική δέσμευση Fab παρατηρήθηκε επίσης στο αντρικό σύστημα αναπαραγωγής (επιδιδυμίτιδα, σπέρμα, σπερματοδόχος κύστη) και στο δέρμα.

Δεν υπάρχουν άλλα ευρήματα στις πιο πάνω μελέτες τοξικότητας, που να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κλινική χρήση.

Δεν έχουν διενεργηθεί μακροπρόθεσμες ή βραχυπρόθεσμες μελέτες σε πειραματόζωα με το MabCampath για την αξιολόγηση της καρκινογόνου και μεταλλαξιογόνου δυνατότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Disodium edetate
Polysorbate 80
Χλωριούχο κάλιο
Δισόξινο φωσφορικό κάλιο
Χλωριούχο νάτριο
Διβασικό φωσφορικό νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα προς έγχυση MabCampath, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ούτε να εγχύνονται ταυτόχρονα στην ίδια φλεβική γραμμή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένη φύσιγγα: 3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακές συντηρητικές ουσίες. Το MabCampath θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών από την αραιώσή του. Τα διαλύματα μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 15°C-30°C ή στο ψυγείο. Αυτό μπορεί να είναι αποδεκτό μόνο αν η παρασκευή του διαλύματος διενεργείται σε αυστηρά άσηπτες συνθήκες και αν το διάλυμα προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και σύστατικά του περιέκτη

Φύσιγγα από διαυγές γυαλί Τύπου I που περιέχει 3 ml πυκνού διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας: χάρτινο κουτί των 3 φυσιγγών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το περιεχόμενο της φύσιγγας θα πρέπει να εξετασθεί για να εξακριβωθεί αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αν αλλοιωθεί το χρώμα του διαλύματος, τότε η φύσιγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς συνιστάται η χρήση άσηπτων μεθόδων κατά την παρασκευή του MabCampath για ενδοφλέβια έγχυση και η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση εντός 8 ωρών από την παρασκευή του καθώς και η προστασία του από το φως. Η απαιτούμενη ποσότητα του περιεχομένου της φύσιγγας θα πρέπει να προστεθεί διαμέσου ενός αποστειρωμένου μη ινώδους φίλτρου μεγέθους 5 μm, χαμηλής δέσμμευσης πρωτεϊνών σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) διαλύματος για έγχυση ή γλυκόζης (5%) διαλύματος

για έγχυση. Για την ανάμειξη του διαλύματος, ο σάκκος θα πρέπει να ανακινηθεί προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασμένου διαλύματος ιδιαίτερα αφού αυτό δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Δεν πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα προς έγχυση του MabCampath άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ούτε να εγχύονται ταυτόχρονα στην ίδια φλεβική γραμμή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρειάζεται προσοχή κατά το χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος MabCampath. Συνιστάται η χρήση γαντιών από λάτεξ και προστατευτικών γυαλιών για την αποφυγή έκθεσης σε περίπτωση θραύσης της φύσιγγας ή άλλης τυχαίας διασποράς. Εγκυμονούσες ή γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το MabCampath.

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και απόρριψη του προϊόντος. Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να καταστραφεί με καύση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/193/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06/07/2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10/07/2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MabCampath 30 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 30 mg alemtuzumab

Κάθε φύσιγγα περιέχει 30 mg alemtuzumab.

Το alemtuzumab είναι ένα κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης IgG1 επεξεργασμένο με γενετική μηχανική για ανθρώπινη χρήση και με ειδική δράση στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας των 21-28 kD λεμφοκυττάρων (CD52). Το αντίσωμα παράγεται σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) μέσα σε θρεπτικό περιβάλλον.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MabCampath ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (B-XΛΛ) για τους οποίους η χημειοθεραπεία συνδυασμού φλουδαραβίνης δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MabCampath θα πρέπει να χορηγείται υπό την παρακολούθηση γιατρού με πείρα στη χρήση αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Δοσολογία

Κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας, το MabCampath θα πρέπει να χορηγείται σε κλιμακούμενες δόσεις: 3 mg την 1η ημέρα, 10 mg την 2η ημέρα και 30 mg την 3η ημέρα με την προϋπόθεση ότι η κάθε δόση είναι καλά ανεκτή. Στη συνέχεια, η δόση που συνιστάται είναι 30 mg ημερησίως χορηγούμενη 3 φορές την εβδομάδα κάθε δεύτερη μέρα, για περίοδο μέχρι και 12 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η κλιμάκωση της δοσολογίας μέχρι τα 30 mg μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 3-7 ημέρες. Ωστόσο, αν επέλθουν οξείες, μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως υπόταση, ρίγη, πυρετός, δύσπνοια, αίσθημα ψύχους, εξανθήματα και βρογχόσπασμος (κάποιες από τις οποίες μπορεί να προκληθούν λόγω της απελευθέρωσης κυτοκίνης) με δόσεις είτε των 3 mg είτε των 10 mg, τότε οι δόσεις αυτές πρέπει να επαναληφθούν καθημερινά μέχρι να γίνουν καλά ανεκτές πριν επιχειρηθεί περαιτέρω κλιμάκωση της δοσολογίας (βλ. τμήμα 4.4).

Η μέση διάρκεια θεραπείας για ασθενείς πρώτης γραμμής ήταν 11,7 εβδομάδες και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία 9,0 εβδομάδες.

Μόλις ένας ασθενής πληρεί όλα τα εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια πλήρους ανταπόκρισης, το MabCampath πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται. Αν ένας ασθενής παρουσιάσει βελτίωση (δηλαδή, επιτύχει μερική ανταπόκριση στη θεραπεία ή σταθεροποίηση της ασθένειας) και στη συνέχεια φθάσει σε κάποιο επίπεδο χωρίς περαιτέρω βελτίωση για περίοδο 4

εβδομάδων ή περισσότερο, τότε η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παρακολουθείται. Σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου η θεραπεία διακόπτεται.

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή από το στόμα ή ενδοφλεβίως, η κατάλληλη αντιισταμινική και αναλγητική αγωγή 30-60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση MabCampath κατά την κλιμάκωση της δοσολογίας και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. τμήμα 4.4).

Προφυλακτική αντιβίωση

Αντιβιοτικά και ιστατικά θα πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. τμήμα 4.4).

Οδηγίες τροποποίησης δοσολογίας

Δεν υπάρχουν συστάσεις τροποποιήσεων δοσολογίας για σοβαρή λεμφοπενία δεδομένου του μηχανισμού δράσης της θεραπείας MabCampath.

Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης ή σοβαρής αιματολογικής τοξικότητας, το MabCampath πρέπει να διακόπτεται μέχρι παρέλευσης του φαινομένου. Συνιστάται η διακοπή του MabCampath σε ασθενείς στους οποίους ο αριθμός αιμοπεταλίων μειούται σε $< 25,000/\mu\text{l}$ ή ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) μειούται σε $< 250/\mu\text{l}$. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της χορήγησης του MabCampath αφού παρέλθει η λοίμωξη ή η τοξικότητα. Η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστεί αυτοάνοση αναιμία ή αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία. Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφεται η συνιστώμενη διαδικασία για τροποποίηση της δοσολογίας κατόπιν εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Αιματολογικές τιμές	Τροποποίηση δόσης*
ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ και/ή αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Για πρώτη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 30 mg όταν ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50,000/\mu\text{l}$
Για δεύτερη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 10 mg όταν ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50,000/\mu\text{l}$
Για τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με MabCampath
$\geq 50\%$ μείωση από τις αρχικές τιμές σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με αρχική τιμή ANC $< 250/\mu\text{l}$ και/ή αρχική τιμή αριθμού αιμοπεταλίων $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Για πρώτη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 30 mg μόλις επανέλθουν οι αρχικές τιμές
Για δεύτερη εμφάνιση	Συγκρατήστε τη θεραπεία με MabCampath. Ξαναρχίστε το MabCampath στα 10 mg μόλις επανέλθουν οι αρχικές τιμές
Για τρίτη εμφάνιση	Διακοπή θεραπείας MabCampath

*Αν η καθυστέρηση μεταξύ των δόσεων είναι ≥ 7 ημερών, αρχίστε τη θεραπεία με MabCampath στα 3 mg και κλιμακώστε στα 10 mg και στη συνέχεια στα 30 mg ανάλογα με την ανοχή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Ισχύουν οι συστάσεις που αναφέρονται πιο πάνω για τους ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. τμήμα 4.4.).

Ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MabCampath σε παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα MabCampath πρέπει να παρασκευάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες του τμήματος 6.6. Όλες οι δόσεις πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση και να έχουν διάρκεια περίπου 2 ωρών.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις στο alemtuzumab, σε πρωτεΐνες επιμύος (murine) ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Ενεργές συστηματικές λοιμώξεις
- HIV
- Ενεργές δευτερογενείς κακοήθειες
- Κύηση

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οξείες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν κατά την αρχική κλιμάκωση της δόσης, και κάποιες από τις οποίες μπορεί να προκληθούν λόγω της απελευθέρωσης κυτοκίνης περιλαμβάνουν υπόταση, αίσθηση ψύχους/ρίγη, πυρετό, δύσπνοια, και εξανθήματα. Άλλες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ναυτία, κνίδωση, έμετο, κόπωση, δύσπνοια, κεφαλαλγία, κνησμό, διάρροια και βρογχοσπασμό. Η συχνότητα των αντιδράσεων έγχυσης ήταν υψηλότερη κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και παρουσίασε μείωση κατά τη δεύτερη και τρίτη εβδομάδα θεραπείας τόσο σε ασθενείς που έλαβαν έγχυση MabCampath ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και σε ασθενείς που είχαν λάβει και προηγούμενη θεραπεία.

Αν αυτές οι αντιδράσεις είναι μέτριας έως σοβαρής μορφής, τότε η δοσολογία πρέπει να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο πριν από κάθε κλιμακούμενη αύξηση της δοσολογίας, με την κατάλληλη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, μέχρι η κάθε δόση να είναι καλά ανεκτή. Αν η θεραπεία διακοπεί πέραν των 7 ημερών, η επαναχορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνει με σταδιακά κλιμακούμενες δόσεις.

Παροδική υπόταση έχει εμφανισθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν MabCampath. Χρειάζεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο, με στηθάγχη και/ή ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα έχει παρατηρηθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανακοπή σε σχέση με την έγχυση MabCampath.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο αξιολόγησης και συνεχούς παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα, καρδιακός ρυθμός και σωματικό βάρος) των ασθενών που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Συνιστάται η χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με στεροειδή από το στόμα ή ενδοφλεβίως 30 - 60 λεπτά πριν κάθε έγχυση με MabCampath κατά την κλιμάκωση της δοσολογίας

και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπευτική αγωγή στεροειδών θα πρέπει να διακόπτεται καταλλήλως αφού επιτευχθεί κλιμάκωση της δοσολογίας. Επιπρόσθετα μπορεί να χορηγηθεί ένα αντιϊσταμινικό από το στόμα, π.χ. διφαινυδραμίνη 50 mg, και ένα αναλγητικό π.χ. παρακεταμόλη 500 mg. Σε περιπτώσεις εμμόνης οξέων αντιδράσεων σχετιζομένων με την έγχυση, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να παραταθεί για μέχρι και 8 ώρες από την ώρα της ανασύστασης του MabCampath σε διάλυμα προς έγχυση.

Σημαντική μείωση λεμφοκυττάρων, μια αναμενόμενη φαρμακολογική επίδραση του MabCampath, επέρχεται αναπόφευκτα και μπορεί να παραταθεί. Οι τιμές των CD4 και CD8 T-λεμφοκυττάρων αρχίζουν να αυξάνονται από την 8-12^η εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και συνεχίζουν να αποκαθίστανται για αρκετούς μήνες κατόπιν διακοπής της. Στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία MabCampath ως θεραπεία πρώτης γραμμής, η ανάκτηση των τιμών CD4+ σε ≥ 200 κύτταρα/μl σημειώθηκε 6 μήνες μετά τη θεραπεία, όμως, 2 μήνες μετά τη θεραπεία η μέση τιμή ήταν 183 κύτταρα/μl. Στους ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία MabCampath ο μέσος χρόνος επίτευξης επιπέδου 200 κυττάρων/μl είναι 2 μήνες μετά την τελευταία έγχυση με MabCampath αλλά μπορεί να χρειαστούν περισσότεροι από 12 μήνες για να επανέλθουν οι τιμές περίπου στα αρχικά επίπεδα προ θεραπείας. Αυτό μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Υπογραμμίζεται ότι η ένδειξη χορήγησης αντιμικροβιακής προφυλακτικής αγωγής (π.χ. τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη 1 δισκίο δύο φορές την ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα, ή άλλης προφυλακτικής αγωγής κατά της πνευμονίας *Pneumocystis jiroveci* (PCP) καθώς και ενός αποτελεσματικού αντιερπητικού παράγοντα από το στόμα, όπως η φαμισκυλόβιρη, 250 mg δύο φορές ημερησίως) πρέπει να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα διάστημα 2 μηνών μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με MabCampath ή μέχρι οι τιμές των CD4+ επανέλθουν στα 200 κύτταρα/μl ή περισσότερα το οποίο είναι το αργότερο.

Μπορεί να υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου επιπλοκών που σχετίζονται με λοιμώξεις, μετά τη θεραπεία με πολλαπλούς χημειοθεραπευτικούς ή βιολογικούς παράγοντες.

Λόγω της πιθανότητας για συσχετιζόμενη με Μετάγγιση Νόσο του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (TAGVHD) συνιστάται ασθενείς που τους έχει χορηγηθεί MabCampath να λαμβάνουν ακτινοβολημένα παράγωγα αίματος.

Η ασυμπτωματική θετική εργαστηριακά αιμία κυτταρομεγαλοϊού (CMV) δεν θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητα σοβαρή λοίμωξη που απαιτεί διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να εκτελείται συνεχής κλινική αξιολόγηση για συμπτωματική λοίμωξη CMV κατά τη διάρκεια της θεραπείας MabCampath για διάστημα 2 μηνών τουλάχιστον μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Παροδική ουδετεροπενία 3ου ή 4ου βαθμού παρατηρείται πολύ συχνά μέχρι την 5-8η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Παροδική θρομβοκυτταροπενία 3ου ή 4ου βαθμού παρατηρείται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας, η οποία αρχίζει να βελτιώνεται στους περισσότερους ασθενείς. Ενδείκνυται γι αυτό, αιματολογικός έλεγχος των ασθενών. Αν αναπτυχθεί σοβαρή αιματολογική τοξικότητα, η θεραπεία με MabCampath πρέπει να διακοπεί μέχρι παρέλευσης του φαινομένου. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μετά την παρέλευση του φαινομένου (βλ. τμήμα 4.2). Η χορήγηση του MabCampath πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστεί αυτοάνοση αναιμία ή αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία.

Πλήρη αιμοδιαγράμματα και μετρήσεις αιμοπεταλίων πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabCampath και συχνότερα σε ασθενείς που αναπτύσσουν κυτταροπενίες.

Η τακτική και συστηματική παρακολούθηση της έκφρασης των CD52, δεν προτείνεται ως έλεγχος ρουτίνας. Είναι ωστόσο πιθανώς σκόπιμο να επιβεβαιώσει κανείς την παρουσία έκφρασης των CD52, σε περίπτωση ενδεχόμενης επαναθεραπείας. Σε δεδομένα που είναι διαθέσιμα από ασθενείς πρώτης γραμμής που έλαβαν θεραπεία MabCampath, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της έκφρασης των CD52 κοντά στο χρόνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας

στο MabCampath και στο μονοκλωνικό αντίσωμα επιμύος (murine) ή στα χιμαιρικά μονοκλωνικά αντισώματα.

Είναι απαραίτητο να υπάρχει διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ενώ το προσωπικό θα πρέπει επίσης να είναι προετοιμασμένο να εφαρμόσει μέτρα επείγουσας ανάγκης, στην περίπτωση που εμφανιστούν αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης (βλ. τμήμα 4.2).

Άντρες και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να εφαρμόζουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 6 μήνες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath (βλ. τμήματα 4.6 και 5.3).

Η σχέση της ηλικίας με τη διάθεση και την τοξικότητα του MabCampath, δεν έχει συγκεκριμένα μελετηθεί. Γενικά, ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 65 ετών) ανέχονται την κυτταροτοξική θεραπεία λιγότερο καλά από τους νεότερους ασθενείς. Επειδή η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία παρουσιάζεται συχνότερα σε αυτή την ομάδα των περισσότερων ηλικιωμένων ασθενών, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. τμήμα 4.2). Στις μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς πρώτης γραμμής και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ηλικία. Ωστόσο, τα μεγέθη των βάσεων δεδομένων ήταν περιορισμένα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με το MabCampath, κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις του MabCampath με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δεν είναι γνωστές. Επειδή το MabCampath είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρωποποιημένη πρωτεΐνη, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο με τη μεσολάβηση του P450. Συνιστάται ωστόσο, να μη χορηγείται το MabCampath σε διάστημα μικρότερο των 3 εβδομάδων από τη χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Παρότι δεν έχει μελετηθεί, συνιστάται να μη λαμβάνουν οι ασθενείς εμβόλια ζώντων ιών για 12 μήνες τουλάχιστον μετά τη θεραπεία με το MabCampath. Η ικανότητα δημιουργίας πρωτογενούς ή αναμνηστικής χημικής ανταπόκρισης σε οποιοδήποτε εμβόλιο δεν έχει μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το MabCampath αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη Ανοσοσφαιρίνη G (IgG) διέρχεται του φραγμού του πλακούντα. Το MabCampath μπορεί επίσης να διέλθει του φραγμού του πλακούντα καθώς και εν δυνάμει να προκαλέσει μείωση των εμβρυϊκών λεμφοκυττάρων B και T. Μελέτες αναπαραγωγικής λειτουργίας σε ζώα με το MabCampath δεν έχουν διενεργηθεί. Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Άντρες και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε περίπτωση αναγκασίας χορηγήσεως, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη θεραπευτική αγωγή με MabCampath.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν οριστικές μελέτες γύρω από το MabCampath που να αξιολογούν την επίδρασή του στη γονιμότητα. Δεν είναι γνωστό αν το MabCampath μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή καθότι έχουν αναφερθεί σύγχυση και υπνηλία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πίνακες που ακολουθούν αναφέρουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τις κατηγορίες οργανικού συστήματος MedDRA (MedDRA SOC). Οι συχνότητες βασίζονται σε δεδομένα κλινικών δοκιμών. Ο πιο κατάλληλος όρος MedDRA χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης και τα συνώνυμά της και σχετικές καταστάσεις.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με χαμηλότερη συχνότητα, λόγω του μεγέθους του υπό μελέτη πληθυσμού $n=149$ για ασθενείς πρώτης γραμμής και $n=149$ για ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το MabCampath είναι: αντιδράσεις στην έγχυση (πυρεξία, ρίγη, υπόταση, κνίδωση, ναυτία, εξάνθημα, ταχυκαρδία, δύσπνοια), κυτταροπενία (ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία), λοιμώξεις (ιαιμία CMV, λοίμωξη CMV, άλλες λοιμώξεις), γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος) και νευρολογικά συμπτώματα (αϋπνία, άγχος). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυτταροπενίες, αντιδράσεις στην έγχυση και ανοσοκαταστολή/λοιμώξεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς πρώτης γραμμής

Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς Β-ΧΛΛ πρώτης γραμμής βασίζονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης σε 147 ασθενείς εγγεγραμμένους σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη του MabCampath ως μονοθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σε δοσολογία 30 mg τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι 12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένης περιόδου κλιμάκωσης της δοσολογίας. Περίπου 97% των ασθενών πρώτης γραμμής παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις σε ασθενείς πρώτης γραμμής συνήθως παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας.

Μέσα σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μέσα σε 30 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας MabCampath με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παραιοσιτώσεις	Ιαιμία κυτταρομεγαλοϊού	Πνευμονία	Σηψαιμία
	Λοίμωξη κυτταρομεγαλοϊού	Βρογχίτιδα	Σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία
		Φαρυγγίτιδα	Φυματίωση
		Στοματική καντιντίαση	Βροχοπνευμονία
			Οφθαλμικός έρπης
			Στρεπτοκοκκική λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			Καντιντίαση
			Καντιντίαση γεννητικών οργάνων
			Λοίμωξη της ουροποιητικής οδού
			Κυστίτιδα
			Τριχοφυτία σώματος
			Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εμπύρετη ουδετεροπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία
		Ουδετεροπενία	Λεμφοπενία
		Λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια
		Θρομβοκυτταροπενία	Επίσταξη
		Αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση
			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μείωση του βάρους	Σύνδρομο λύσης όγκου
			Υπεργλυκαιμία
			Μείωση ολικής πρωτεΐνης
			Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Λιποθυμία	Ψιγος
		Ζάλη	
		Τρόμος	
		Παραίσθησία	
		Υπαισθησία	
		Κεφαλαλγία	
Οφθαλμικές διαταραχές			Επιπεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές		Κυάνωση	Καρδιακή ανακοπή
		Βραδυκαρδία	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
		Ταχυκαρδία	Στηθάγχη
		Κομβική ταχυκαρδία	Κολπική μαρμαρυγή
			Υπερκοιλιακή αρρυθμία
			Κομβική βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές			Υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
	Υπόταση	Υπέρταση	Ορθοστατική υπόταση
			Έξαψη
			Ερύθημα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος	Υποξία
		Δύσπνοια	Πλευρική συλλογή
			Δυσφωνία
			Ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος	Ειλεός
		Κοιλιακό άλγος	Στοματική ενόχληση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			Στομαχική ενόχληση
			Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση	Αλλεργική δερματίτιδα	Κνησμώδες εξάνθημα
	Εξάνθημα	Κνησμός	Κηλιδώδες εξάνθημα
		Υπεριδρωσία	Ερυθηματώδες εξάνθημα
		Ερύθημα	Δερματίτιδα
Διαταραχές του μυο-σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	Οστεαλγία
		Μυοσκελετικός πόνος	Αρθραλγία
		Οσφυαλγία	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος
			Μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ελαττωμένη ροή ούρων
			Δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός	Κόπωση	Φλεγμονή των βλεννογόνων
	Ρίγη	Αδυναμία	Ερύθημα στο σημείο έγχυσης
			Τοπικό οίδημα
			Οίδημα στο σημείο έγχυσης
			Κακουχία

Οξείες αντιδράσεις έγχυσης συμπεριλαμβανομένου πυρετού, ρίγους, ναυτίας, εμέτου, υπότασης, κόπωσης, εξανθήματος, κνίδωσης, δύσπνοιας, κεφαλαλγίας, κνησμού και διάρροιας έχουν αναφερθεί. Η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οξείες αντιδράσεις έγχυσης συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας και μετέπειτα μειώνονται σημαντικά. 3^ο ή 4^ο βαθμού αντιδράσεις έγχυσης είναι ασυνήθεις μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία

Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς B-ΧΛΛ που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία βασίζονται σε 149 ασθενείς εγγεγραμμένους σε μελέτες ενός σκέλους του MabCampath (Μελέτες 1, 2 και 3). Περισσότερο από το 80% των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία μπορεί να αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας.

Μέσα σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηψαιμία	Λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό	Βακτηριακή λοίμωξη
	Πνευμονία	Λοίμωξη Pneumocystis jiroveci	Ιογενής λοίμωξη
	Απλός έρπης	Πνευμονία	Μυκητιασική δερματίτιδα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
		Μυκητιασική λοίμωξη	Λαρυγγίτιδα
		Καντιντίαση	Ρινίτιδα
		Έρπης ζωστήρας	Ονυχομυκητίαση
		Απόστημα	
		Λοίμωξη της ουροποιητικής οδού	
		Παραρρινοκολπίτιδα	
		Βρογχίτιδα	
		Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	
		Φαρυγγίτιδα	
		Λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Διαταραχή τύπου λεμφώματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Κοκκιοκυτταροπενία	Εμπύτερη ουδετεροπενία	Απλασία μυελού των οστών
	Θρομβοπενία	Πανκυτταροπενία	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
	Αναιμία	Λευκοπενία	Αιμολυτική αναιμία, μείωση της απτοσφαιρίνης
		Λεμφοπενία	Καταστολή του μυελού των οστών
		Πορφύρα	Επίσταξη
			Ουλορραγία
			Μη φυσιολογικές τιμές αιματολογικών εξετάσεων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργική αντίδραση
			Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Υπονατρίαμια	Υποκαλιαιμία
		Υπασβεσταιμία	Επιδείνωση σακχαρώδους διαβήτη
		Ελάττωση βάρους	
		Αφυδάτωση	
		Δίψα	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Σύγχυση	Αποπροσωποποίηση
		Άγχος	Διαταραχές προσωπικότητας
		Κατάθλιψη	Μη φυσιολογική σκέψη
		Υπνηλία	Ανδρική ανικανότητα
		Αϋπνία	Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Τλιγγος	Λιποθυμία
		Ζάλη	Μη φυσιολογικό βάδισμα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
		Τρόμος	Δυστονία
		Παραίσθησία	Υπεραισθησία
		Υπαισθησία	Νευροπάθεια
		Υπερκινησία	Διαταραχή της γεύσης
		Απώλεια της γεύσης	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα	Ενδοφθαλμίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Κώφωση
			Εμβοές ώτων
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Καρδιακή ανακοπή
		Ταχυκαρδία	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
			Κολπική μαρμαρυγή
			Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
			Αρρυθμία
			Βραδυκαρδία
			Μη φυσιολογικό ΗΚΓ
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Υπέρταση	Περιφερική ισχαιμία
		Αγγειοσπασμός	
		Έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Υποξία	Συριγμός
		Αιμόπτυση	Σφίξιμο στο λαιμό
		Βρογχόσπασμος	Πνευμονικές διηθήσεις
		Βήχας	Πλευρική συλλογή
			Ελαττωμένοι αναπνευστικοί ήχοι
			Αναπνευστική διαταραχή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	Αιμορραγία πεπτικού	Γαστρεντερίτιδα
	Ναυτία	Ελκώδης στοματίτιδα	Εξέλκωση της γλώσσας
	Διάρροια	Στοματίτιδα	Ουλίτιδα
		Κοιλιακό άλγος	Λόξυγγας
		Δυσπεψία	Ερυγές
		Δυσκοιλιότητα	Ξηροστομία
		Μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Φυσαλιδώδες εξάνθημα	Κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα
	Κνίδωση	Ερυθηματώδες εξάνθημα	Δερματική διαταραχή
	Εξάνθημα		
	Υπεριδρωσία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία	Πόνος στα κάτω άκρα
		Μυαλγία	Υπέρταση
		Σκελετικός πόνος	
		Οσφυαλγία	
Διαταραχές των νεφρών			Αιματουρία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
και των ουροφόρων οδών			Ακράτεια ούρων
			Ελαττωμένη ροή ούρων
			Πολυουρία
			Μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση ψύχους	Πόνος στο στήθος	Πνευμονικό οίδημα
	Πυρετός	Γριππώδη συμπτώματα	Περιφερικό οίδημα
	Κόπωση	Βλεννογονίτιδα	Περικογχικό οίδημα
		Στοματικό οίδημα	Εξέλκωση βλεννογόνου
		Οίδημα	Μωλωπισμός στο σημείο της έγχυσης
		Εξασθένιση	Δερματίτιδα στο σημείο της έγχυσης
		Κακουχία	Πόνος στο σημείο της έγχυσης
		Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας	
		Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης	
		Άλγος	

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Αντιδράσεις έγχυσης: Σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του βρογχοσπασμού, της υποξίας, της συγκοπής, των πνευμονικών διηθημάτων, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), της αναπνευστικής ανακοπής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των αρρυθμιών, της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιακής ανακοπής, έχουν παρατηρηθεί. Σοβαρές αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας (shock) και του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί σε ασυνήθιστες περιπτώσεις μετά τη χορήγηση του MabCampath. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν ή να αποφευχθούν αν χρησιμοποιηθεί προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και κλιμακούμενη αύξηση της δόσης (βλ. τμήμα 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. αδενοϊός, parainfluenza, ηπατίτιδα Β, Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)), βακτηριδιακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης φυματίωσης και άτυπων μυκοβακτηριδιώσεων, νοκαρδίασης), λοιμώξεις από πρωτόζωα (π.χ. *Toxoplasma gondii*) και μυκητιασικές (π.χ. ρινοεγκεφαλική μυκορμύκωση) λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων όσων οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων, έχουν παρατηρηθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η συνιστώμενη αντιμικροβιακή προφύλαξη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην μείωση των λοιμώξεων PCP και Έρπητα (βλ. τμήμα 4.4).

Έχουν αναφερθεί λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με EBV, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανάσιμες.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος: Σοβαρές αιμορραγικές αντιδράσεις, έχουν αναφερθεί.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σοβαρά και μερικές φορές θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, αυτοάνοσης θρομβοπενίας, απλαστικής αναιμίας, συνδρόμου Guillain Barré και της χρόνιας μορφής του, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας έχουν αναφερθεί. Θετική δοκιμασία Coombs έχει επίσης

παρατηρηθεί. Θανατηφόρα Συσχετιζόμενη με Μετάγγιση Νόσος του Μοσχεύματος κατά του Ξενιστή (TAGVHD) έχει επίσης αναφερθεί.

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές: Έχει αναφερθεί σπάνια σύνδρομο λύσης όγκου, με θανατηφόρα κατάληξη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Έχει παρουσιαστεί ενδοκρανιακή αιμορραγία με θανατηφόρα κατάληξη, σε ασθενείς με θρομβοπενία.

Καρδιολογικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδιοπάθειας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς έχουν λάβει επαναλαμβανόμενες δόσεις μέχρι και 240 mg MabCampath. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4, όπως πυρετού, υπότασης και αναιμίας, πιθανόν να είναι υψηλότερη στους ασθενείς αυτούς. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για το MabCampath. Συνιστάται διακοπή του MabCampath και χορήγηση υποστηρικτικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC04.

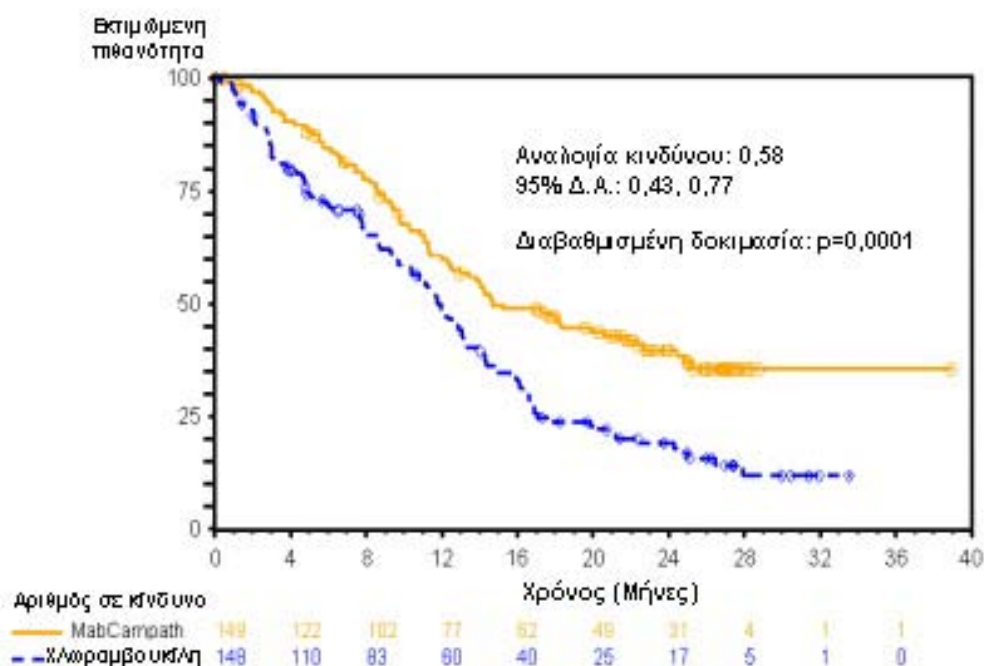
Το alemtuzumab είναι ένα κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης IgG1 επεξεργασμένο με γενετική μηχανική για ανθρώπινη χρήση και με ειδική δράση στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας των 21-28 kD λεμφοκυττάρων (CD52) που εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια φυσιολογικών και κακοήθων περιφερικών B και T λεμφοκυττάρων. Το alemtuzumab δημιουργήθηκε με την εισαγωγή έξι περιοχών καθορισμού συμπληρωματικής από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα επιτύπος IgG2a σε ένα μόριο ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1.

Το alemtuzumab προκαλεί τη λύση των λεμφοκυττάρων με τη δέσμευσή του στο CD52, ένα υψηλά εκπεφρασμένο μη μεταβλητό αντιγόνο το οποίο παρουσιάζεται στην επιφάνεια ουσιαστικά όλων των λεμφοκυττάρων B και T καθώς και των μονοκυττάρων, των θυμοκυττάρων (λεμφοειδών κυττάρων που σχηματίζονται στο θύμο) και των μακροφάγων κυττάρων. Το αντίσωμα μεσολαβεί στη λύση των λεμφοκυττάρων διάμεσου καθήλωσης του συμπληρώματος και της εξαρτώμενης αντισωμάτων κυτταροτοξικότητας με κυτταρική μεσολάβηση. Το αντιγόνο έχει ανευρεθεί σε μικρό ποσοστό (< 5%) των κοκκιοκυττάρων, αλλά όχι σε ερυθροκύτταρα ή αιμοπετάλια. Το alemtuzumab δεν φαίνεται να προκαλεί βλάβη στα αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα ή στα αρχέγονα κύτταρα.

Ασθενείς Β-ΧΛΛ πρώτης γραμμής

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του MabCampath αξιολογήθηκαν σε μια συγκριτική δοκιμή Φάσης 3, ανοικτής ετικέτας, τυχαιοποιημένης που διενεργήθηκε σε ασθενείς πρώτης γραμμής (χωρίς προηγούμενη θεραπεία) σταδίου Rai I-IV Β-ΧΛΛ, οι οποίοι έχριζαν θεραπείας (Μελέτη 4). Καταδείχθηκε ότι το MabCampath ήταν ανώτερο από την χλωραμβουκίλη, όπως μετρήθηκε από το πρωτεύον τελικό σημείο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (δείτε την Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε μελέτη πρώτης γραμμής (κατά ομάδα θεραπείας)



Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν ποσοστά πλήρους απόκρισης και γενικής απόκρισης (πλήρης ή μερική απόκριση) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια 1996 NCIC, τη διάρκεια της απόκρισης, τον χρόνο μέχρι την εναλλακτική θεραπεία και την ασφάλεια των δύο σκελών θεραπείας.

Περίληψη πληθυσμού ασθενών πρώτης γραμμής και αποτελεσμάτων

	Ανεξάρτητη αναθεώρηση του ποσοστού απόκρισης και της διάρκειας		
	MabCampath n=149	Χλωραμβουκίλη n=148	Τιμή P
Μέση ηλικία (Ετη)	59	60	Δεν εφαρμόζεται
Νόσος σταδίου Rai III/IV	33,6%	33,1%	Δεν εφαρμόζεται
Ποσοστό γενικής απόκρισης	83,2%	55,4%	<0,0001*
Πλήρης απόκριση	24,2%	2,0%	<0,0001*
Αρνητικό MRD ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Μερική απόκριση	59,1%	53,4%	Δεν εφαρμόζεται
Διάρκεια απόκρισης **, Πλήρης απόκριση ή Μερική απόκριση (Μήνες)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Δεν εφαρμόζεται
Μέση τιμή K-M (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)			
Χρόνος μέχρι την εναλλακτική θεραπεία (Μήνες)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
Μέση τιμή K-M (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)			

*Δοκιμασία Pearson χ^2 ή δοκιμασία Exact

** Διάρκεια της καλύτερης απόκρισης

*** Δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη κατά ομάδα Rai (Στάδιο I-II έναντι III-IV)

**** κατά ροή 4 χρωμάτων

Κυτταρογενετικές αναλύσεις σε ασθενείς B-ΧΛΛ πρώτης γραμμής:

Το κυτταρογενετικό προφίλ της B-ΧΛΛ αναγνωρίζεται αυξανόμενα ως ένα που παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες και μπορεί να προβλέψει την απόκριση σε ορισμένες θεραπείες. Από τους ασθενείς πρώτης γραμμής (n=282) για τους οποίους υπήρξαν κυτταρογενετικά δεδομένα γραμμής αναφοράς (FISH) στην Μελέτη 4, ανιχνεύθηκαν χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε 82%, ενώ σε 18% ανιχνεύθηκε φυσιολογικός καρυότυπος. Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με το ιεραρχικό μοντέλο του Döhner. Σε ασθενείς πρώτης γραμμής που έλαβαν θεραπεία MabCampath ή χλωραμβουκίλης, 21 ασθενείς εμφάνισαν διαγραφή 17p, 54 ασθενείς διαγραφή 11q, 34 ασθενείς τρισωμία 12, 51 ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογικό καρυότυπο και 67 ασθενείς μοναδική διαγραφή 13q.

Το ποσοστό γενικής απόκρισης ήταν ανώτερο σε ασθενείς με οποιαδήποτε διαγραφή 11q (87% έναντι 29%, $p<0,0001$) ή μοναδική διαγραφή 13q (91% έναντι 62%, $p=0,0087$) που έλαβαν θεραπεία MabCampath σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χλωραμβουκίλη. Παρατηρήθηκε μια τάση προς βελτιωμένο ποσοστό γενικής απόκρισης σε ασθενείς με διαγραφή 17p που έλαβαν θεραπεία MabCampath (64% έναντι 20%, $p=0,0805$). Οι περιπτώσεις πλήρους ύφεσης ήταν επίσης περισσότερες σε ασθενείς με μοναδική διαγραφή 13q που έλαβαν θεραπεία MabCampath (27% έναντι 0%, $p=0,0009$). Η μέση τιμή PFS ήταν ανώτερη σε ασθενείς με μοναδική διαγραφή 13q που έλαβαν θεραπεία MabCampath (24,4 έναντι 13,0 μήνες, $p=0,0170$ διαστρωματοποιημένη κατά στάδιο Rai). Παρατηρήθηκε μια τάση προς βελτιωμένη PFS σε ασθενείς με διαγραφή 17p, τρισωμία 12 και φυσιολογικό καρυότυπο, η οποία όμως δεν έφθασε σε σημαντικά επίπεδα λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Αξιολόγηση του CMV με PCR:

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς πρώτης γραμμής (Μελέτη 4), οι ασθενείς του σκέλους MabCampath εξετάστηκαν σε εβδομαδιαία βάση για CMV χρησιμοποιώντας ανάλυση PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας και ανά δεκαπενθήμερο για τους πρώτους 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Σε αυτή τη μελέτη, αναφέρθηκε ασυμπτωματική λοίμωξη μόνο για CMV με θετική ανάλυση PCR σε 77/147 (52,4%) των ασθενών που λάμβαναν MabCampath, αναφέρθηκε συμπτωματική λοίμωξη CMV λιγότερο συχνά σε 23/147 ασθενείς που λάμβαναν MabCampath (16%). Στο σκέλος του MabCampath 36/77 (46,8%) των ασθενών με ασυμπτωματική λοίμωξη CMV θετική στην ανάλυση PCR έλαβαν αντιική θεραπεία και σε 47/77 (61%) από αυτούς τους ασθενείς διακόπηκε η θεραπεία MabCampath. Η παρουσία ασυμπτωματικής λοίμωξης για CMV με θετική ανάλυση PCR ή συμπτωματικής λοίμωξης CMV με θετική ανάλυση PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabCampath δεν είχε μετρήσιμη επίδραση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Ασθενείς B-ΧΛΛ που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία:

Ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας του MabCampath στηρίζεται στα γενικά ποσοστά απόκρισης και επιβίωσης. Τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα από τρεις μη ελεγχόμενες μελέτες B-ΧΛΛ (B-λεμφοκυττάρων χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Αριθμός Ασθενών	93	32	24
Διαγνωστική Ομάδα	Ασθενείς με B-ΧΛΛ οι οποίοι έλαβαν έναν αλκυλιούντα παράγοντα και απέτυχαν με την φλουδαραβίνη	Ασθενείς με B-ΧΛΛ οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν υποτροπή μετά από αγωγή συμβατικής χημειοθεραπείας	Ασθενείς με B-ΧΛΛ (συν ένας ασθενής με ΠΛΛ - προλεμφοκυτταρική λευχαιμία) οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν ή παρουσίασαν υποτροπή κατόπιν θεραπευτικής αγωγής με

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
			φλουδαραβίνη
Μέση ηλικία (χρόνια)	66	57	62
Χαρακτηριστικά της νόσου (%)			
Στάδιο Rai III/IV	76	72	71
Συμπτώματα Β-ΧΛΛ	42	31	21
Προηγούμενες Θεραπείες (%):			
Αλκυλιούντες παράγοντες	100	100	92
Φλουδαραβίνη	100	34	100
Αριθμός προηγούμενων σχημάτων (εύρος)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Αρχικό Δοσολογικό Σχήμα	Σταδιακή κλιμάκωση από 3 έως 10 έως 30 mg	Σταδιακή κλιμάκωση από 10 έως 30 mg	Σταδιακή κλιμάκωση από 10 έως 30 mg
Τελικό Δοσολογικό Σχήμα	30 mg iv 3 x εβδομάδα	30 mg iv 3 x εβδομάδα	30 mg iv 3 x εβδομάδα
Συνολικό Ποσοστό Απόκρισης (%)	33	21	29
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Πλήρης Απόκριση	2	0	0
Μερική Απόκριση	31	21	29
Μέση Διάρκεια Απόκρισης (μήνες)	7	7	11
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Μέσος χρόνος μέχρι την απόκριση (μήνες)	2	4	4
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (μήνες)	4	5	7
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Επιβίωση (μήνες):			
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)			
Όλοι οι ασθενείς	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Ασθενείς που αποκρίθηκαν	33 (26-ΔΕ)	44 (28-ΔΕ)	36 (19-ΔΕ)

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία Β-λεμφοκυττάρων (Β-ΧΛΛ) στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί ξανά MabCampath και στους οποίους απέτυχαν προηγούμενες θεραπείες με ανάλογα πουρίνης. Το MabCampath χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών, στη συνιστώμενη δοσολογική κλίμακα, ξεκινώντας με 3 mg με κλιμάκωση στα 30 mg, 3 φορές την εβδομάδα, για διάστημα μέχρι και 12 εβδομάδων. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του MabCampath ακολούθησαν ένα πρότυπο 2-διαμερισμάτων και παρουσίασαν μη γραμμικές κινητικές ιδιότητες απομάκρυνσης. Μετά την τελευταία δόση των 30 mg, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 0,15 l/kg (εύρος: 0,1-0,4 l/kg), υποδεικνύοντας ότι η κατανομή έγινε κυρίως στο εξωκυτταρικό υγρό και στα διαμερίσματα πλάσματος. Η συστηματική κάθαρση μειώθηκε με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση λόγω μειωμένης κάθαρσης με τη μεσολάβηση υποδοχέα (δηλ. απώλεια υποδοχέων CD52 στην περιφέρεια). Με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση και την επακόλουθη συσσώρευση συγκέντρωσης πλάσματος, ο ρυθμός απομάκρυνσης προσέγγισε κινητικές ιδιότητες της τάξης του μηδέν. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 8 ώρες (εύρος: 2-32 ώρες) μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης 30 mg και 6 ημέρες (κλίμακα: 1-14 μέρες) μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης 30 mg. Σταθεροποίηση των συγκεντρώσεων επιτεύχθηκαν κάπου 6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δοσολογίας. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ αντρών και γυναικών ούτε οποιαδήποτε έκδηλη επίδραση λόγω ηλικίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προκλινική αξιολόγηση του alemtuzumab στα ζώα έχει περιοριστεί στο είδος πιθήκου *cynomolgus* λόγω της έλλειψης έκφρασης του αντιγόνου CD52 σε μη πρωτεύοντα είδη.

Η λεμφοκυτταροπενία ήταν η πιο συχνή επίδραση, σχετική με τη θεραπεία, σε αυτό το είδος. Παρατηρήθηκε ελαφρά αθροιστική επίδραση στο βαθμό μείωσης των λεμφοκυττάρων σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σύγκριση με μελέτες εφάπαξ δόσεων. Η μείωση των λεμφοκυττάρων ήταν ταχέως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της χορήγησης. Αναστρέψιμη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε κατόπιν ημερήσιας ενδοφλέβιας ή υποδόριας χορήγησης για 30 ημέρες, όχι όμως κατόπιν εφάπαξ δόσεων, ούτε κατόπιν καθημερινής χορήγησης για 14 ημέρες. Αποτελέσματα εξετάσεων ιστοπαθολογίας από δείγματα μυελού των οστών δεν αποκάλυψαν σημαντικές αλλαγές οφειλόμενες στη θεραπεία. Εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις 10 και 30 mg/kg προκάλεσαν μέτρια ως σοβαρή δοσοεξαρτώμενη υπόταση μαζί με ελαφρά ταχυκαρδία.

Παρατηρήθηκε δέσμευση του MabCampath Fab στους λεμφικούς ιστούς και στο σύστημα των μονοκυτταρικών φαγοκυττάρων. Σημαντική δέσμευση Fab παρατηρήθηκε επίσης στο αντίστοιχο σύστημα αναπαραγωγής (επιδιδυμίτιδα, σπέρμα, σπερματοδόχος κύστη) και στο δέρμα.

Δεν υπάρχουν άλλα ευρήματα στις πιο πάνω μελέτες τοξικότητας, που να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κλινική χρήση.

Δεν έχουν διενεργηθεί μακροπρόθεσμες ή βραχυπρόθεσμες μελέτες σε πειραματόζωα με το MabCampath για την αξιολόγηση της καρκινογόνου και μεταλλαξιογόνου δυνατότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Disodium edetate

Polysorbate 80

Χλωριούχο κάλιο

Δισόξινο φωσφορικό κάλιο

Χλωριούχο νάτριο

Διβασικό φωσφορικό νάτριο

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα προς έγχυση MabCampath, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ούτε να εγχύονται ταυτόχρονα στην ίδια φλεβική γραμμή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένη φύσιγγα: 3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακές συντηρητικές ουσίες. Το MabCampath θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών από την αραιώσή του. Τα διαλύματα μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 15°C-30°C ή στο ψυγείο. Αυτό μπορεί να είναι αποδεκτό μόνο αν η παρασκευή του διαλύματος διενεργείται σε αυστηρά άσηπτες συνθήκες και αν το διάλυμα προστατεύεται από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από διαυγές γυαλί τύπου I σφραγισμένο με ελαστικό πώμα που περιέχει 1 ml πυκνού διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας: χάρτινο κουτί των 3 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετασθεί για να εξακριβωθεί αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αν αλλοιωθεί το χρώμα του διαλύματος, τότε το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς συνιστάται η χρήση άσηπτων μεθόδων κατά την παρασκευή του MabCampath για ενδοφλέβια έγχυση και η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση εντός 8 ωρών από την παρασκευή του καθώς και η προστασία του από το φως. Η απαιτούμενη ποσότητα του περιεχομένου του φιαλιδίου θα πρέπει να προστεθεί σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) διαλύματος για έγχυση ή γλυκόζης (5%) διαλύματος για έγχυση. Για την ανάμειξη του διαλύματος, ο σάκκος θα πρέπει να ανακινηθεί προσεκτικά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασμένου διαλύματος ιδιαίτερα αφού αυτό δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Δεν πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα προς έγχυση του MabCampath άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ούτε να εγχύονται ταυτόχρονα στην ίδια φλεβική γραμμή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρειάζεται προσοχή κατά το χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος MabCampath. Συνιστάται η χρήση γαντιών από λάτεξ και προστατευτικών γυαλιών για την αποφυγή έκθεσης σε περίπτωση θραύσης του φιαλιδίου ή άλλης τυχαίας διασποράς.

Εγκυμονούσες ή γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το MabCampath.

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και απόρριψη του προϊόντος. Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να καταστραφεί με καύση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe BV
Grootemeer 10
1411 DD Naarden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/193/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06/07/2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10/07/2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Γερμανία

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει επί των λεπτομερειών ενός εκπαιδευτικού εντύπου από κοινού με τις κρατικές αρμόδιες αρχές.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι όλοι οι ιατροί οι οποίοι συνταγογραφούν το MabCampath εφοδιάζονται με το ειδικό πακέτο πληροφοριών για τους επαγγελματίες υγείας, το οποίο περιέχει τα εξής:

- Εκπαιδευτικό έντυπο
- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC), Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και Επισήμανση

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να περιλαμβάνονται στο εκπαιδευτικό έντυπο

- Η ύπαρξη κινδύνου ευκαιριακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα της ιαμίας CMV
- Σύσταση να αποφεύγεται ο εμβολιασμός με ζωντανά εμβόλια για διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών μετά τη θεραπεία με το MabCampath
- Η ύπαρξη κινδύνου αντιδράσεων στην έγχυση
 - ο Ανάγκη προκαταρκτικής χορήγησης φαρμάκου
 - ο Ανάγκη λήψης μέτρων για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων για αναζωογόνηση
 - ο Προειδοποίηση ότι ο κίνδυνος αντιδράσεων στην έγχυση είναι ιδιαίτερα υψηλός κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας
 - ο Εάν η αντίδραση είναι μέτρια ή σοβαρή, η δοσολογία θα πρέπει να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο (δηλ. χωρίς κλιμάκωση της δόσης) έως ότου η κάθε δόση γίνει καλά ανεκτή
 - ο Εάν η θεραπεία διακοπεί για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, τότε η θεραπεία με το MabCampath θα πρέπει να αρχίσει ξανά με σταδιακή κλιμάκωση της δόσης

• **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο ΚΑΚ θα συνεχίσει να καταθέτει ετήσιο ΕΠΠΑ εκτός και αν υπάρχει ειδική πρόβλεψη για το αντίθετο.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 3.3 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ), που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της αίτησης Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

MabCampath 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Alemtuzumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 10 mg alemtuzumab
Κάθε φύσιγγα περιέχει 30 mg alemtuzumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Άλλα συστατικά:

Disodium edetate, polysorbate 80, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο, ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
3 φύσιγγες των 3 ml
30 mg/3 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου προϊόντος

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται με καύση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/193/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΥΣΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabCampath 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Alemtuzumab
Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 mg/3 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

MabCampath 30 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Alemtuzumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 30 mg alemtuzumab.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg alemtuzumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Άλλα συστατικά:

Disodium edetate, polysorbate 80, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο, ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
3 φιαλίδια του 1 ml
30 mg/ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου προϊόντος

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται με καύση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/193/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MabCampath 30 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Alemtuzumab
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 mg/ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

MabCampath 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Alemtuzumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το MabCampath και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το MabCampath
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MabCampath
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το MabCampath
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ MABCAMPATH ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το MabCampath χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), η οποία είναι ένας καρκίνος των λεμφοκυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τους οποίους οι συνδυασμοί θεραπείας που συμπεριλαμβάνουν φλουδαραβίνη (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στη λευχαιμία) δεν είναι κατάλληλοι.

Η δραστική ουσία στο MabCampath, το alemtuzumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) σχεδιασμένο για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε μια ειδική δομή (που ονομάζεται αντιγόνο), η οποία απαντάται σε ορισμένα κύτταρα στο σώμα. Στην ΧΛΛ, παράγεται υπερβολικός αριθμός λεμφοκυττάρων. Το alemtuzumab είναι σχεδιασμένο για να συνδέεται σε μια γλυκοπρωτεΐνη (πρωτεΐνη επικαλυμμένη με μόρια σακχάρου), η οποία απαντάται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Ως αποτέλεσμα αυτής της σύνδεσης, τα λεμφοκύτταρα πεθαίνουν, βοηθώντας έτσι στον έλεγχο της ΧΛΛ.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ MABCAMPATH

Μην πάρετε το MabCampath αν:

- είστε αλλεργικός/αλλεργική στο alemtuzumab, ή σε πρωτεΐνες παρόμοιας προέλευσης ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του MabCampath (δείτε παράγραφο 6 «Λοιπές πληροφορίες»). Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει ανάλογα
- έχετε κάποια λοίμωξη
- έχετε τον ιό HIV
- έχετε κάποια ενεργό δευτερογενή κακοήθεια
- είστε έγκυος (δείτε επίσης «Κύηση»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το MabCampath:

Όταν **πάρτε** το MabCampath **για πρώτη φορά**, μπορεί να έχετε παρενέργειες λίγο μετά τις πρώτες εγχύσεις. (δείτε παράγραφο 4 «Πιθανές παρενέργειες»). Αυτές οι παρενέργειες θα ελαττωθούν σταδιακά καθώς συνεχίζεται η θεραπεία.

Μπορεί επίσης να σας δοθούν

- **στεροειδή, αντισταμινικά ή αναλγητικά** για να ελαττώσουν μερικές από τις παρενέργειες.

Η δόση του MabCampath δεν θα αυξηθεί μέχρι να μειωθούν οι παρενέργειες.

Η θεραπεία με MabCampath πιθανόν να μειώσει τη φυσική σας αντίσταση στις λοιμώξεις

- μπορεί να σας δοθούν **αντιβιοτικά** και **αντιμυκητιασικά** για να σας βοηθήσουν να λάβετε επιπρόσθετη προστασία.

Θα εξετάζετε για συμπτώματα ενός ορισμένου τύπου ιογενούς λοίμωξης που καλείται **CMV** (κυτταρομεγαλοϊός) κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με MabCampath και για διάστημα 2 μηνών τουλάχιστον μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ο ιατρός θα σας παρακολουθεί στενά αν

- έχετε **καρδιοπάθεια ή πόνους στο στήθος** και/ή αν σας χορηγείται **θεραπεία για τη μείωση υψηλής πίεσης του αίματος** αγωγή, καθότι το MabCampath πιθανόν να επιδεινώσει αυτές τις παθήσεις.
Οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις παθήσεις πιθανόν να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής προσβολής.
- στο παρελθόν είχατε υποβληθεί σε **χημειοθεραπεία** ή είχατε λάβει **κοινά φάρμακα** τα οποία ενέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής βλάβης, ενδέχεται ο γιατρός σας να θελήσει να παρακολουθήσει την καρδιακή σας λειτουργία (ΗΚΓ, καρδιακός ρυθμός, σωματικό βάρος) για όσο διάστημα λαμβάνετε το MabCampath.
- έχετε άλλες παρενέργειες, τις περισσότερες φορές διαταραχές του αίματος από τη λήψη MabCampath.
Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά τις επιδράσεις της θεραπείας και την πρόοδό σας εξετάζοντάς σας και κάνοντας αναλύσεις αίματος επί τακτικής βάσης.
- είστε άνω των 65 ετών, αφού μπορεί να μην έχετε αρκετή ανοχή στο φάρμακο σε σύγκριση με άλλους ασθενείς.

Ενδέχεται να εμφανίσετε μια **αλλεργική αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας** στο διάλυμα MabCampath, ειδικά έναντι της πρωτεΐνης που περιέχεται σε αυτό, ενώ σας γίνεται η έγχυση. Ο ιατρός σας θα σας χορηγήσει θεραπεία για αυτό, αν συμβεί κάτι τέτοιο.

Λόγω κάποιας πιθανής θανατηφόρου αντίδρασης σε κάποιο από τα προϊόντα αίματος της **μετάγγισης** που έπεται της θεραπείας με το MabCampath, σας συνιστούμε να συζητήσετε με το γιατρό σας σχετικά με την **ακτινοβολία των προϊόντων αίματος** προτού υποβληθείτε σε μετάγγιση. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν αντιμετωπίσετε οποιοδήποτε ασυνήθιστο σύμπτωμα μετά από μια μετάγγιση.

Το MabCampath δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 17 ετών ή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν νεφρικές ή ηπατικές διαταραχές..

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Συγκεκριμένα, δεν πρέπει να σας χορηγηθεί MabCampath εντός 3 εβδομάδων από τη λήψη **οιονδήποτε άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων**.

Επίσης, δεν πρέπει να εμβολιαστείτε με εμβόλια ζώντων ιών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας σας. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας προτού κάνετε οποιαδήποτε εμβόλια.

Κύηση

Το MabCampath δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ασθενείς, συνεπώς αν:

- είστε έγκυος, ή αν νομίζετε ότι πιθανόν να είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης ή γόνιμος άνδρας, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για περίοδο 6 μηνών μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Θα πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό μόλις ξεκινήσετε τη θεραπεία σας και δεν πρέπει να ξαναρχίσετε το θηλασμό εάν δεν περάσουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες από τη λήξη της θεραπείας, και αφού έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας για το θέμα αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabCampath στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να είστε προσεκτικοί καθώς έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα όπως σύγχυση και υπνηλία. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ MABCAMPATH

Το MabCampath χορηγείται στάγδην σε μια από τις φλέβες σας (δείτε επίσης την παράγραφο «Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης»).

Κάθε φορά που σας χορηγείται το MabCampath, απαιτούνται περίπου 2 ώρες για να εισέλθει ολόκληρο το διάλυμα στο αίμα σας.

Η θεραπεία με MabCampath μπορεί να συνεχιστεί για έως και **12 εβδομάδες** ανάλογα με την πρόοδο σας.

Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση του MabCampath αργά για να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε παρενέργειες και για να επιτραπεί στον οργανισμό σας να ανεχτεί καλύτερα το MabCampath.

Αν αισθανθείτε πρώιμες παρενέργειες μπορεί να επαναληφθούν οι αρχικές μικρότερες δόσεις μέχρι να εξαφανιστούν ή να παρέλθουν οι παρενέργειες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά και θα αποφασίσει ποιες είναι οι κατάλληλες ποσότητες του MabCampath που πρέπει να σας χορηγηθούν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση MabCampath από την κανονική

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, εάν εμφανίσετε παρενέργειες.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το MabCampath μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα ή να τροποποιήσει τη δόση για να βοηθήσει στη μείωση πιθανών παρενεργειών. (δείτε παράγραφο 2 “Προσέξτε ιδιαίτερα με το MabCampath”)

Σοβαρές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης αναπνευστικής δυσχέρειας, φλεγμονής των πνευμόνων, εξαιρετικά σοβαρής δύσπνοιας, λιποθυμίας, καρδιακής προσβολής, αυτοάνοσων φαινομένων, χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων και χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, λοιμώξεων, αιμορραγίας στον εγκέφαλο (ενδοκρανιακή αιμορραγία) επήλθαν με θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθένειες που σχετίζονται με υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα, όπου το ανοσοποιητικό σας σύστημα επιτίθεται στο ίδιο σας το σώμα, μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλό επίπεδο ερυθροκυττάρων, χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων ή/και λευκοκυττάρων και σε διαταραχές του νευρικού συστήματος. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί επίσης να είναι θανατηφόρες. **Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις παρενέργειες, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αποτελέσματα που υποδεικνύουν την παρουσία αντισωμάτων που θα μπορούσαν να καταστρέψουν τα ερυθροκύτταρα (εξέταση Coombs).

Πολύ συχνές παρενέργειες (έχουν παρατηρηθεί σε τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

Συνήθως μία ή περισσότερες από αυτές τις παρενέργειες συμβαίνουν κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας:

- πυρετός, ρίγη, εφίδρωση, ναυτία (τάση για έμετο), έμετος, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλά επίπεδα λευκών/ερυθρών αιμοσφαιρίων, λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και σηψαιμίας, ερεθισμός και/ή φουσκάλιασμα της περιοχής του στόματος, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, κόπωση, εξάνθημα, κνησμός, ερυθρές διογκωμένες δερματικές βλάβες, δύσπνοια, κεφαλαλγία, διάρροια και απώλεια της όρεξης.

Συνήθως είναι προβλήματα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας μόνο και σταδιακά ελαττώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Συχνές παρενέργειες (προσβάλλουν 1 έως 10 ασθενείς σε κάθε 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

- υψηλή αρτηριακή πίεση, γρήγορη ή αργή καρδιακή συχνότητα, αίσθημα ταχυπαλμίας, σπασμούς των αιμοφόρων αγγείων
- ερυθρότητα του προσώπου, μώλωπες του δέρματος
- αλλαγές γεύσης
- μειωμένη αίσθηση της αφής
- ζαλάδα, αίσθημα περιδίνισης, λιποθυμία, και κινήσεις τρόμου, αίσθημα ανησυχίας
- φλεγμονή των ματιών (π.χ. επιπεφυκίτιδα)
- αίσθημα μούδιασματος ή καύσου στο δέρμα
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός.
- φλεγμονή, ερεθισμός και/ή σφίξιμο στους πνεύμονες, στο λαιμό και/ή στα ιγμόρια, ανεπαρκές οξυγόνο στα όργανα του σώματος, βήχας, αιμόπτυση.
- κοιλιακή αιμορραγία (π.χ. στο στομάχι και στο έντερο)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας, οιδήματος, πόνου, μελανιάσματος, φλεγμονής
- γενικά αίσθημα κακουχίας, αδυναμία, πόνος σε διάφορα μέρη του σώματος (μύες, πλάτη, θώρακα, οστά, αρθρώσεις, στομάχι και έντερο)
- απώλεια βάρους, αφυδάτωση, δίψα, οίδημα των κάτω άκρων, αίσθημα αλλαγής της θερμοκρασίας, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή νατρίου στο αίμα,

- συμπτώματα γρίπης
- απόστημα, κοκκίνισμα του δέρματος ή αλλεργική δερματική αντίδραση, φουσκάλες στο δέρμα
- σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία, αϋπνία.

Οι μη συνήθεις παρενέργειες (προσβάλλουν 1 έως 10 ασθενείς σε κάθε 1000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

- διαταραχές του μυελού των οστών
- καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανακοπή, καρδιακό έμφραγμα, καρδιακή συμφόρηση, ακανόνιστη καρδιακή συχνότητα)
- αιματολογικές διαταραχές (μη φυσιολογική πήξη, μειωμένες πρωτεΐνες, χαμηλά επίπεδα καλίου)
- υψηλό σάκχαρο του αίματος, επιδείνωση διαβήτη
- αιμορραγία και φλεγμονή των ούλων, φουσκάλες στη γλώσσα, ρινορραγία
- υγρό στους πνεύμονες, δύσπνοια, περίεργος ήχος κατά την αναπνοή, ρινόρροια, μη φυσιολογικά ευρήματα στους πνεύμονες, λεμφαδενικές διαταραχές
- νευρικότητα, μη φυσιολογική σκέψη
- οίδημα γύρω από το μάτι
- ήχοι «κουδονίσματος» στα αυτιά, κώφωση
- λόξυγγας, ρέψιμο
- βραχνάδα
- μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- παράλυση του λεπτού εντέρου
- ανικανότητα
- αστάθεια, αυξημένος μυϊκός τόνος
- μη φυσιολογική αύξηση ή αλλαγή της ευαισθησίας στο άγγιγμα
- μη φυσιολογικό αίσθημα/αίσθηση ή κίνηση
- πόνος κατά την ούρηση, μείωση της ροής των ούρων, αυξημένη συχνότητα ούρησης, αίμα στα ούρα, ακράτεια
- σύνδρομο λύσης όγκου (μία μεταβολική διαταραχή, η οποία μπορεί να ξεκινήσει με πόνους στα πλευρά και αίμα στα ούρα)

Εάν κάποιες από τις παρενέργειες γίνουν σοβαρές, ή εάν παρατηρήσετε κάποιες παρενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ MABCAMPATH

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το MabCampath μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στην επισήμανση της φύσιγγας. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το MabCampath θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών από την αραίωσή του. Στο διάστημα αυτό, το διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 15°C – 30°C ή στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε το MabCampath εάν παρατηρήσετε ίχνη από ξένα σωματίδια ή αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το MabCampath

Η **δραστική** ουσία είναι το alemtuzumab.

Ένα ml περιέχει 10 mg alemtuzumab. Κάθε φύσιγγα περιέχει 30 mg alemtuzumab.

Τα **άλλα** συστατικά είναι: disodium edetate, polysorbate 80, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του MabCampath και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το MabCampath είναι ένα πυκνό διάλυμα για έγχυση μέσα σε φύσιγγα από γυαλί.

Κάθε συσκευασία του MabCampath περιέχει 3 φύσιγγες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.,
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: +40 212 43 42 28

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, 3 mg MabCampath δίνονται την Ημέρα 1, κατόπιν 10 mg την Ημέρα 2 και μετά 30 mg την Ημέρα 3, ανάλογα με την ανοχή. Το MabCampath θα δίνεται στα 30 mg 3 φορές ανά ημερολογιακή εβδομάδα τις εναλλασσόμενες ημέρες, έως και 12 εβδομάδες.

Το περιεχόμενο της φύσιγγας θα πρέπει να εξετασθεί για να εξακριβωθεί αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αν το διάλυμα έχει παρουσιάσει αλλοίωση τότε η φύσιγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά, επομένως συνιστάται η παρασκευή του MabCampath για ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση άσηπτων μεθόδων, η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση εντός 8 ωρών από την παρασκευή του, καθώς και η προστασία του διαλύματος από το φως. Η απαιτούμενη ποσότητα του περιεχομένου της φύσιγγας θα πρέπει να προστεθεί διαμέσου ενός αποστειρωμένου, μη ινώδους φίλτρου μεγέθους 5 μm, χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών, σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) διαλύματος για έγχυση ή γλυκόζης (5%) διαλύματος για έγχυση. Για την ανάμειξη του διαλύματος, ο σάκκος θα πρέπει να ανακινηθεί προσεκτικά. Θα πρέπει να εξασφαλισθεί η στεριότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος, ιδιαίτερα επειδή δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Δεν πρέπει να προστεθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο διάλυμα MabCampath προς έγχυση ούτε και να γίνεται ταυτόχρονη έγχυση με άλλα διαλύματα διαμέσου της ίδιας φλεβικής γραμμής.

Χρειάζεται προσοχή κατά το χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος MabCampath. Η χρήση γαντιών από λάτεξ και προστατευτικών γυαλιών συνιστάται για την αποφυγή έκθεσης σε περίπτωση θραύσης της φύσιγγας ή άλλης τυχαίας διασποράς. Εγκυμονούσες ή γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το MabCampath.

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και απόρριψη του προϊόντος. Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να καταστραφεί με καύση.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

MabCampath 30 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση .
Alemtuzumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το MabCampath και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το MabCampath
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MabCampath
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το MabCampath
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ MABCAMPATH ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το MabCampath χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), η οποία είναι ένας καρκίνος των λεμφοκυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τους οποίους οι συνδυασμοί θεραπείας που συμπεριλαμβάνουν φλουδαραβίνη (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στη λευχαιμία) δεν είναι κατάλληλοι.

Η δραστική ουσία στο MabCampath, το alemtuzumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) σχεδιασμένο για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε μια ειδική δομή (που ονομάζεται αντιγόνο), η οποία απαντάται σε ορισμένα κύτταρα στο σώμα. Στην ΧΛΛ, παράγεται υπερβολικός αριθμός λεμφοκυττάρων. Το alemtuzumab είναι σχεδιασμένο για να συνδέεται σε μια γλυκοπρωτεΐνη (πρωτεΐνη επικαλυμμένη με μόρια σακχάρου), η οποία απαντάται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Ως αποτέλεσμα αυτής της σύνδεσης, τα λεμφοκύτταρα πεθαίνουν, βοηθώντας έτσι στον έλεγχο της ΧΛΛ.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ MABCAMPATH

Μην πάρετε το MabCampath αν:

- είστε αλλεργικός/αλλεργική στο alemtuzumab, ή σε πρωτεΐνες παρόμοιας προέλευσης ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του MabCampath (δείτε παράγραφο 6 «Λοιπές πληροφορίες»). Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει ανάλογα
- έχετε κάποια λοίμωξη
- έχετε τον ιό HIV
- έχετε κάποια ενεργό δευτερογενή κακοήθεια
- είστε έγκυος (δείτε επίσης «Κύηση»).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το MabCampath:

Όταν **πάρτε** το MabCampath για **πρώτη φορά**, μπορεί να έχετε παρενέργειες λίγο μετά τις πρώτες εγχύσεις. (δείτε παράγραφο 4 «Πιθανές παρενέργειες»). Αυτές οι παρενέργειες θα ελαττωθούν σταδιακά καθώς συνεχίζεται η θεραπεία.

Μπορεί επίσης να σας δοθούν

- **στεροειδή, αντιισταμινικά ή αναλγητικά** για να ελαττώσουν μερικές από τις παρενέργειες.

Η δόση του MabCampath δεν θα αυξηθεί μέχρι να μειωθούν οι παρενέργειες.

Η θεραπεία με MabCampath πιθανόν να μειώσει τη φυσική σας αντίσταση στις λοιμώξεις

- μπορεί να σας δοθούν **αντιβιοτικά** και **αντιμυκητιασικά** για να σας βοηθήσουν να λάβετε επιπρόσθετη προστασία.

Θα εξετάζετε για συμπτώματα ενός ορισμένου τύπου ιογενούς λοίμωξης που καλείται **CMV** (κυτταρομεγαλοϊός) κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με MabCampath και για διάστημα 2 μηνών τουλάχιστον μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά αν

- έχετε **καρδιοπάθεια ή πόνους στο στήθος** και/ή αν σας χορηγείται **θεραπεία για τη μείωση υψηλής πίεσης του αίματος** αγωγή, καθώς το MabCampath πιθανόν να επιδεινώσει αυτές τις παθήσεις. Οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις παθήσεις πιθανόν να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής προσβολής.
- στο παρελθόν είχατε υποβληθεί σε **χημειοθεραπεία** ή είχατε λάβει **κοινά φάρμακα** τα οποία ενέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής βλάβης, ενδέχεται ο γιατρός σας να θελήσει να παρακολουθήσει την καρδιακή σας λειτουργία (ΗΚΓ, καρδιακός ρυθμός, σωματικό βάρος) για όσο διάστημα λαμβάνετε το MabCampath.
- έχετε άλλες παρενέργειες, τις περισσότερες φορές διαταραχές του αίματος από τη λήψη MabCampath.
Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά τις επιδράσεις της θεραπείας και την πρόοδό σας εξετάζοντάς σας και κάνοντας αναλύσεις αίματος επί τακτικής βάσης.
- είστε άνω των 65 ετών, αφού μπορεί να μην έχετε αρκετή ανοχή στο φάρμακο σε σύγκριση με άλλους ασθενείς.

Ενδέχεται να εμφανίσετε μια **αλλεργική αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας** στο διάλυμα MabCampath, ειδικά έναντι της πρωτεΐνης που περιέχεται σε αυτό, ενώ σας γίνεται η έγχυση. Ο ιατρός σας θα σας χορηγήσει θεραπεία για αυτό, αν συμβεί κάτι τέτοιο.

Λόγω κάποιας πιθανής θανατηφόρου αντίδρασης σε κάποιο από τα προϊόντα αίματος της **μετάγγισης** που έπεται της θεραπείας με το MabCampath, σας συνιστούμε να συζητήσετε με το γιατρό σας σχετικά με την **ακτινοβολία των προϊόντων αίματος** προτού υποβληθείτε σε μετάγγιση. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν αντιμετωπίσετε οποιοδήποτε ασυνήθιστο σύμπτωμα μετά από μια μετάγγιση.

Το MabCampath δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 17 ετών ή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν νεφρικές ή ηπατικές διαταραχές.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Συγκεκριμένα, **δεν** πρέπει να σας χορηγηθεί MabCampath εντός 3 εβδομάδων από τη λήψη **οιονδήποτε άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων**.

Επίσης, δεν πρέπει να εμβολιαστείτε με εμβόλια ζώντων ιών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας σας. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας προτού κάνετε οποιαδήποτε εμβόλια.

Κύηση

Το MabCampath δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ασθενείς, συνεπώς αν:

- είστε έγκυος, ή αν νομίζετε ότι πιθανόν να είστε έγκυος, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης ή γόνιμος άνδρας, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για περίοδο 6 μηνών μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Θα πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό μόλις ξεκινήσετε τη θεραπεία σας και δεν πρέπει να ξαναρχίσετε το θηλασμό εάν δεν περάσουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες από τη λήξη της θεραπείας, και αφού έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας για το θέμα αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του MabCampath στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να είστε προσεκτικοί καθώς έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα όπως σύγχυση και υπνηλία. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ MABCAMPATH

Το MabCampath χορηγείται στάγδην σε μια από τις φλέβες σας (βλέπε επίσης την παράγραφο «Πληροφορίες που απευθύνονται σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης»).

Κάθε φορά που σας χορηγείται το MabCampath, απαιτούνται περίπου 2 ώρες για να εισέλθει ολόκληρο το διάλυμα στο αίμα σας.

Η θεραπεία με MabCampath μπορεί να συνεχιστεί για έως και **12 εβδομάδες** ανάλογα με την πρόοδό σας.

Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, ο ιατρός σας θα αυξήσει τη δόση του MabCampath αργά για να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε παρενέργειες και για να επιτραπεί στον οργανισμό σας να ανεχτεί καλύτερα το MabCampath.

Αν αισθανθείτε πρώιμες παρενέργειες μπορεί να επαναληφθούν οι αρχικές μικρότερες δόσεις μέχρι να εξαφανιστούν ή να παρέλθουν οι παρενέργειες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά και θα αποφασίσει ποιες είναι οι κατάλληλες ποσότητες του MabCampath που πρέπει να σας χορηγηθούν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση MabCampath από την κανονική

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, εάν εμφανίσετε παρενέργειες.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το MabCampath μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα ή να τροποποιήσει τη δόση για να βοηθήσει στη μείωση πιθανών παρενεργειών (δείτε παράγραφο 2 “Προσέξτε ιδιαίτερα με το MabCampath”).

Σοβαρές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης αναπνευστικής δυσχέρειας, φλεγμονής των πνευμόνων, εξαιρετικά σοβαρής δύσπνοιας, λιποθυμίας, καρδιακής προσβολής, αυτοάνοσων φαινομένων, χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων και χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, λοιμώξεων, αιμορραγίας στον εγκέφαλο (ενδοκρανιακή αιμορραγία) επήλθαν με θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθένειες που σχετίζονται με υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα, όπου το ανοσοποιητικό σας σύστημα επιτίθεται στο ίδιο σας το σώμα, μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλό επίπεδο ερυθροκυττάρων, χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων ή/και λευκοκυττάρων και σε διαταραχές του νευρικού συστήματος. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί επίσης να είναι θανατηφόρες. **Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις παρενέργειες, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αποτελέσματα που υποδεικνύουν την παρουσία αντισωμάτων που θα μπορούσαν να καταστρέψουν τα ερυθροκύτταρα (εξέταση Coombs).

Πολύ συχνές παρενέργειες (έχουν παρατηρηθεί σε τουλάχιστον 1 σε κάθε 10 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

Συνήθως μία ή περισσότερες από αυτές τις παρενέργειες συμβαίνουν κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας:

- πυρετός, ρίγη, εφίδρωση, ναυτία (τάση για έμετο), έμετος, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλός αριθμός λευκών/ερυθρών αιμοσφαιρίων, λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και σηψαιμίας, ερεθισμός και/ή φουσκάλιασμα της περιοχής του στόματος, φουσκάλες, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, κόπωση, εξάνθημα, κνησμός, ερυθρές διογκωμένες δερματικές βλάβες, δύσπνοια, κεφαλαλγία, διάρροια και απώλεια της όρεξης.

Συνήθως είναι προβλήματα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας μόνο και σταδιακά ελαττώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Συχνές παρενέργειες (προσβάλλουν 1 έως 10 ασθενείς σε κάθε 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

- υψηλή αρτηριακή πίεση, γρήγορη ή αργή καρδιακή συχνότητα, αίσθημα ταχυπαλμίας, σπασμούς των αιμοφόρων αγγείων
- ερυθρότητα του προσώπου, μώλωπες του δέρματος
- αλλαγές γεύσης
- μειωμένη αίσθηση της αφής
- ζαλάδα, αίσθημα περιδίνισης λιποθυμία και κινήσεις τρόμου, αίσθημα ανησυχίας
- φλεγμονή των ματιών (π.χ. επιπεφυκίτιδα)
- αίσθημα μούδιασματος ή καύσου στο δέρμα
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός.
- φλεγμονή, ερεθισμός και/ή σφίξιμο στους πνεύμονες, στο λαιμό και/ή στα ιγμόρια, ανεπαρκές οξυγόνο στα όργανα του σώματος, βήχας, αιμόπτυση.
- κοιλιακή αιμορραγία (π.χ. στο στομάχι και στο έντερο)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συμπεριλαμβανομένης ερυθρότητας, οιδήματος, πόνου, μελανιάσματος, φλεγμονής
- γενικά αίσθημα κακουχίας, αδυναμία, κούραση, πόνος σε διάφορα μέρη του σώματος (μύες, πλάτη, θώρακα, οστά, αρθρώσεις, στομάχι και έντερο)
- απώλεια βάρους, αφυδάτωση, δίψα, οίδημα των κάτω άκρων, αίσθημα αλλαγής της θερμοκρασίας, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή νατρίου στο αίμα

- συμπτώματα γρίπης
- απόστημα, κοκκίνισμα του δέρματος ή αλλεργική δερματική αντίδραση, φουσκάλες στο δέρμα
- σύγχυση, άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία, αϋπνία.

Οι μη συνήθεις παρενέργειες (προσβάλλουν 1 έως 10 ασθενείς σε κάθε 1000 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες):

- διαταραχές του μυελού των οστών
- καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανακοπή, καρδιακό έμφραγμα, καρδιακή συμφόρηση, ακανόνιστη καρδιακή συχνότητα)
- αιματολογικές διαταραχές (μη φυσιολογική πήξη, μειωμένες πρωτεΐνες, χαμηλά επίπεδα καλίου)
- υψηλό σάκχαρο του αίματος, επιδείνωση διαβήτη
- αιμορραγία και φλεγμονή των ούλων, φουσκάλες στη γλώσσα, ρινορραγία
- υγρό στους πνεύμονες, δύσπνοια, περίεργος ήχος κατά την αναπνοή, ρινόρροια, μη φυσιολογικά ευρήματα στους πνεύμονες, λεμφαδενικές διαταραχές
- νευρικότητα, μη φυσιολογική σκέψη
- οίδημα γύρω από το μάτι
- ήχοι «κουδουνίσματος» στα αυτιά, κώφωση
- λόξυγγας, ρέψιμο
- βραχνάδα
- μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- παράλυση του λεπτού εντέρου
- ανικανότητα
- αστάθεια, αυξημένος μυϊκός τόνος
- μη φυσιολογική αύξηση ή αλλαγή της ευαισθησίας στο άγγιγμα
- μη φυσιολογικό αίσθημα/αίσθηση ή κίνηση
- πόνος κατά την ούρηση, μείωση της ροής των ούρων, αυξημένη συχνότητα ούρησης, αίμα στα ούρα, ακράτεια
- σύνδρομο λύσης όγκου (μία μεταβολική διαταραχή, η οποία μπορεί να ξεκινήσει με πόνους στα πλευρά και αίμα στα ούρα)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ MABCAMPATH

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά..

Να μη χρησιμοποιείτε το MabCampath μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στην επισήμανση του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το MabCampath θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών από την αραίωσή του. Στο διάστημα αυτό, το διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 15°C – 30°C ή στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε το MabCampath εάν παρατηρήσετε ίχνη από ξένα σωματίδια ή αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το MabCampath

Η **δραστική** ουσία είναι το alemtuzumab.

Ένα ml περιέχει 30 mg alemtuzumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 mg alemtuzumab.

Τα **άλλα** συστατικά είναι: disodium edetate, polysorbate 80, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, διβασικό φωσφορικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του MabCampath και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το MabCampath είναι ένα πυκνό διάλυμα για έγχυση μέσα σε φιαλίδιο από γυαλί.

Κάθε συσκευασία του MabCampath περιέχει 3 φιαλίδια.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.,
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: +40 212 43 42 28

France

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

United Kingdom/Ireland

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, 3 mg MabCampath δίνονται την Ημέρα 1, κατόπιν 10 mg την Ημέρα 2 και μετά 30 mg την Ημέρα 3, ανάλογα με την ανοχή. Το MabCampath θα δίνεται στα 30 mg 3 φορές ανά ημερολογιακή εβδομάδα τις εναλλασσόμενες ημέρες, έως και 12 εβδομάδες.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετασθεί για να εξακριβωθεί αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αν το διάλυμα έχει παρουσιάσει αλλοίωση τότε το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Το MabCampath δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά, επομένως συνιστάται η παρασκευή του MabCampath για ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση άσηπτων μεθόδων, η χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση εντός 8 ωρών από την παρασκευή του, καθώς και η προστασία του διαλύματος από το φως. Η απαιτούμενη ποσότητα του περιεχομένου του φιαλιδίου θα πρέπει να προστεθεί σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) διαλύματος για έγχυση ή γλυκόζης (5%) διαλύματος για έγχυση. Για την ανάμειξη του διαλύματος, ο σάκκος θα πρέπει να ανακινηθεί προσεκτικά. Θα πρέπει να εξασφαλισθεί η στεριότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος, ιδιαίτερα επειδή δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Δεν πρέπει να προστεθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο διάλυμα MabCampath προς έγχυση ούτε και να γίνεται ταυτόχρονη έγχυση με άλλα διαλύματα διαμέσου της ίδιας φλεβικής γραμμής.

Χρειάζεται προσοχή κατά το χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος MabCampath. Η χρήση γαντιών από λάτεξ και προστατευτικών γυαλιών συνιστάται για την αποφυγή έκθεσης σε περίπτωση θραύσης του φιαλιδίου ή άλλης τυχαίας διασποράς. Εγκυμονούσες ή γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το MabCampath.

Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες για το σωστό χειρισμό και απόρριψη του προϊόντος. Κάθε εκλυθέν ή απόβλητο υλικό πρέπει να καταστραφεί με καύση.