

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO I**

### **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de concentrado contiene 10 mg de alemtuzumab.

Cada ampolla contiene 30 mg de alemtuzumab.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido por ingeniería genética, específico para una glicoproteína de superficie de los linfocitos, de 21-28 kD (CD52). El anticuerpo se produce en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutritivo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Concentrado entre incoloro y amarillo muy claro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MabCampath está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en los que el tratamiento con quimioterapia con combinaciones de fludarabina no sea adecuado.

### **4.2 Posología y forma de administración**

MabCampath debe administrarse bajo la supervisión de un médico experto en el uso de tratamientos oncológicos.

#### Posología

Durante la primera semana de tratamiento, MabCampath debe administrarse a dosis crecientes: 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3, asumiendo que cada dosis sea bien tolerada. Posteriormente, la dosis recomendada es de 30 mg al día, administrada 3 veces por semana en días alternos, hasta un máximo de 12 semanas.

En la mayoría de los pacientes, el incremento de la dosis hasta 30 mg se puede lograr en 3-7 días. No obstante, si con las dosis de 3 mg o de 10 mg aparecen reacciones adversas de moderadas a graves tales como hipotensión, rigidez, fiebre, dificultad respiratoria, escalofríos, erupciones cutáneas y broncoespasmo (algunas de las cuales pueden ser debidas a la liberación de citocinas), entonces estas dosis deben administrarse diariamente hasta que sean bien toleradas antes de intentar aumentar la dosis (ver la sección 4.4).

La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,7 semanas para los pacientes en primera línea y de 9,0 semanas para los pacientes previamente tratados.

Una vez que un paciente reúne todos los criterios clínicos y de laboratorio de respuesta completa, se debe interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. Si un paciente mejora (es decir, alcanza una respuesta parcial o una situación estable de la enfermedad) y a continuación se

mantiene en una situación de meseta sin mejoría adicional durante 4 semanas o más, se debe interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

### Medicamentos concomitantes

#### Premedicación

Se debe premedicar a los pacientes con esteroides orales o intravenosos. Asimismo, durante el escalado de dosis, se les administrará un antihistamínico y un analgésico apropiados entre 30 y 60 minutos antes de cada perfusión de MabCampath y, después de la perfusión, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

#### Antibióticos profilácticos

Se debe administrar de forma rutinaria tratamiento antibiótico y antivírico a todos los pacientes durante el tratamiento y una vez concluido éste (ver sección 4.4).

#### Indicaciones de modificación de dosis

Considerando el mecanismo de acción de MabCampath, no se recomienda realizar modificaciones de las dosis en pacientes con linfopenia grave.

En caso de infección grave o de toxicidad hematológica grave, se debe interrumpir la administración de MabCampath hasta que el acontecimiento se resuelva. Se recomienda interrumpir la administración de MabCampath en los pacientes en los que el recuento de plaquetas sea  $< 25,000/\mu\text{L}$  o en los que muestren una caída en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a  $< 250/\mu\text{L}$ . El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la infección o el cuadro de toxicidad. La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune. La siguiente tabla muestra el procedimiento adecuado para la modificación de la dosis en caso de aparición de una toxicidad hematológica durante el tratamiento:

| Valores hematológicos                                                                                                                                                                    | Modificación de la dosis*                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (RAN $< 250/\mu\text{L}$ y/o recuento de plaquetas $< 25,000/\mu\text{L}$ )                                                                                                              |                                                                                                                                                                    |
| Primer episodio                                                                                                                                                                          | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar con 30 mg de MabCampath cuando el RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Segundo episodio                                                                                                                                                                         | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar con 10 mg de MabCampath cuando el RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Tercer episodio                                                                                                                                                                          | Interrumpir el tratamiento con MabCampath.                                                                                                                         |
| Reducción $\geq 50\%$ del valor basal en pacientes que inician el tratamiento con un RAN basal de $\leq 500/\mu\text{L}$ y/o un recuento de plaquetas basal de $\leq 25.000/\mu\text{L}$ |                                                                                                                                                                    |
| Primer episodio                                                                                                                                                                          | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar el tratamiento con 30 mg de MabCampath cuando se vuelva al valor(es) basal(es).                                   |
| Segundo episodio                                                                                                                                                                         | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar el tratamiento con 10 mg de MabCampath cuando se vuelva al valor(es) basal(es).                                   |
| Tercer episodio                                                                                                                                                                          | Interrumpir el tratamiento con MabCampath.                                                                                                                         |

\*Si el retraso entre dosis es  $\geq 7$  días, iniciar el tratamiento con 3 mg de MabCampath y escalar a 10 mg y luego a 30 mg, cuando se tolera.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Las recomendaciones son las mismas que para los adultos. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han llevado a cabo estudios en estas poblaciones.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabCampath en niños menores de 17 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

La solución MabCampath debe prepararse de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 6.6. Todas las dosis deben administrarse mediante perfusión intravenosa durante 2 horas aproximadamente.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al alemtuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas activas.
- VIH.
- Neoplasias secundarias activas.
- Embarazo.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las reacciones adversas agudas, que pueden producirse durante el escalado de dosis inicial y algunas de las cuales a consecuencia de la liberación de citocinas, incluyen hipotensión, escalofríos/rigidez, fiebre, dificultades respiratorias y erupciones cutáneas. Otras reacciones que pueden producirse son náuseas, urticaria, vómitos, fatiga, disnea, dolor de cabeza, prurito, diarrea y broncoespasmo. La frecuencia de aparición de reacciones adversas de perfusión fue mayor en la primera semana de tratamiento y se redujo en la segunda o tercera semana de tratamiento tanto en pacientes tratados con MabCampath en primera línea de tratamiento como en pacientes previamente tratados con otros medicamentos.

Si estos efectos son de moderados a graves, se debe mantener la dosis en el mismo nivel administrando la premedicación adecuada hasta que cada dosis sea bien tolerada antes de realizar cada escalado de dosis. Si el tratamiento se interrumpe durante más de 7 días, la administración de MabCampath se debería reiniciar con un aumento gradual de la dosis (escalado de dosis progresivo).

En pacientes tratados con MabCampath han aparecido episodios transitorios de hipotensión. Hay que tener precaución al tratar pacientes que padezcan cardiopatía isquémica, angina de pecho y/o en pacientes que estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos. En esta población de pacientes, se han observado casos de infarto de miocardio y de paro cardíaco asociados con la perfusión de MabCampath.

Se debe considerar la evaluación y monitorización continua de la función cardíaca (por ejemplo; ecocardiografía, frecuencia cardíaca y peso corporal) en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotóxicos.

Se recomienda que los pacientes estén premedicados con esteroides por vía oral o intravenosa 30-60

minutos antes de cada perfusión de MabCampath durante el escalado de dosis y según esté clínicamente indicado. Una vez se haya realizado el escalado de dosis, se puede interrumpir la administración de esteroides, según sea necesario. Además, se pueden administrar un antihistamínico oral, p. ej., 50 mg de difenhidramina, y un analgésico, p. ej., 500 mg paracetamol. En caso de que las reacciones agudas a la perfusión persistan, el tiempo de la perfusión se puede prolongar hasta 8 horas desde el momento de la reconstitución de MabCampath a solución para perfusión.

Es inevitable que se produzca una importante depleción de linfocitos, ya que es un efecto farmacológico esperado de MabCampath, y este efecto, puede tener una duración prolongada. Los recuentos de células T CD4 y CD8 comienzan a aumentar entre las semanas 8-12 de tratamiento, y se siguen recuperando durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. En los pacientes que reciben MabCampath como primera línea de tratamiento, la recuperación de los recuentos de CD4+ a valores  $\geq 200$  células/ $\mu$ l ocurrió a los 6 meses después del tratamiento; sin embargo, a los 2 meses después del tratamiento, la mediana fue de 183 células/ $\mu$ l. En los pacientes que recibieron MabCampath como segunda línea de tratamiento, la mediana del tiempo hasta alcanzar un nivel de 200 células/ $\mu$ l fue de 2 meses tras la última perfusión de MabCampath, si bien, pueden tardar más de 12 meses en aproximarse a los niveles previos al tratamiento. Esto puede predisponer a la aparición de infecciones oportunistas en los pacientes. Es altamente recomendable iniciar una profilaxis antiinfecciosa durante el tratamiento con MabCampath (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol, un comprimido dos veces al día, 3 veces por semana, u otra profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) y un agente antiherpético efectivo por vía oral, como famciclovir, 250 mg dos veces al día) y mantener este tratamiento profiláctico como mínimo 2 meses después de finalizar el tratamiento con MabCampath o hasta que el recuento de CD4+ se haya recuperado hasta un nivel igual o superior a 200 células/ $\mu$ l, lo que ocurra más tarde.

Puede darse la posibilidad de que aumente el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección después del tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos o biológicos.

Dada la posibilidad de que se produzca una enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusiones (Transfusión Associated Graft Versus Host Disease, TAGVHD), se recomienda que los pacientes que hayan sido tratados con MabCampath reciban los derivados sanguíneos irradiados.

La viremia por citomegalovirus (CMV) positiva en pruebas de laboratorio pero asintomática, no debe considerarse necesariamente una infección grave que requiera la interrupción de la terapia. Debe realizarse una valoración clínica continua de los pacientes que presenten infección por citomegalovirus (CMV) sintomática durante el tratamiento con MabCampath y durante un periodo mínimo de 2 meses después de finalizar el tratamiento.

Con mucha frecuencia aparece una neutropenia transitoria, de grado 3 ó 4, a las 5-8 semanas después de iniciar el tratamiento. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento aparece con mucha frecuencia una trombopenia transitoria, de grado 3 o 4, que posteriormente mejora de forma progresiva en la mayoría de los pacientes. Por tanto, está indicado realizar una monitorización hematológica de los pacientes. Si aparece un cuadro de toxicidad hematológica grave, se debe interrumpir el tratamiento con MabCampath hasta que el cuadro desaparezca. El tratamiento se puede reiniciar una vez resuelta la toxicidad hematológica (ver sección 4.2). La administración de MabCampath debe interrumpirse de forma permanente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune.

Durante el tratamiento con MabCampath se deben realizar de forma periódica hemogramas y recuentos de plaquetas, la frecuencia de estas pruebas debe ser mayor en los pacientes que desarrollen cuadros de citopenias.

No se propone que se practique una monitorización regular y sistemática de la expresión de CD52 como práctica rutinaria en la clínica. Sin embargo, si se plantea la posibilidad de un retratamiento, puede ser prudente confirmar la presencia de expresión de CD52. En los datos disponibles de los pacientes tratados con MabCampath como tratamiento en primera línea, no se observó una pérdida de la expresión de CD52 en el momento de progresión de la enfermedad o la muerte.

Los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad o alergia a MabCampath y a los anticuerpos monoclonales murinos o quiméricos.

En caso de que se produzca una reacción de hipersensibilidad durante la administración de MabCampath, son necesarios tanto los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad como la preparación para iniciar medidas de emergencia (ver sección 4.2).

Tanto hombres como mujeres que se encuentren en edad fértil, deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con MabCampath y durante los 6 meses posteriores al tratamiento (ver secciones 4.6 y 5.3).

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la edad sobre la disposición y la toxicidad de MabCampath. En general, los pacientes de edad avanzada (de edad superior a 65 años) toleran el tratamiento citotóxico peor que los individuos más jóvenes. Dado que la LLC aparece frecuentemente en este grupo de edad avanzada, estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.2). En los estudios realizados en pacientes a los que se administró MabCampath como tratamiento en primera línea y en pacientes tratados anteriormente con otros medicamentos, no se observaron diferencias sustanciales en la seguridad y la eficacia relacionadas con la edad; sin embargo, los tamaños de las bases de datos son limitados.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Aunque no se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos con MabCampath, no se conocen interacciones clínicamente significativas entre MabCampath y otros medicamentos. Como MabCampath es una proteína recombinante humanizada, no se espera que se produzcan interacciones entre medicamentos mediadas por el citocromo P450. No obstante, se recomienda que MabCampath no se administre hasta 3 semanas después de la administración de otros agentes quimioterápicos.

Aunque este tema no ha sido estudiado, se recomienda que durante un período de al menos 12 meses tras el tratamiento con MabCampath los pacientes no sean sometidos a vacunaciones víricas basadas en virus vivos. La capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a cualquier vacuna no ha sido estudiada.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

MabCampath está contraindicado durante el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y de este modo puede, de forma potencial, provocar una depleción de linfocitos B y T en el feto. No se han efectuado estudios con MabCampath para evaluar los efectos sobre la reproducción en animales. Se desconoce si MabCampath puede provocar daños al feto cuando se administre a mujeres gestantes.

Los hombres y las mujeres que se encuentren en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con MabCampath y durante los 6 meses posteriores al tratamiento (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se desconoce si MabCampath se excreta en la leche humana. Si es necesario administrar el tratamiento con MabCampath, la lactancia se debe interrumpir durante todo el tiempo que dure el tratamiento con MabCampath y durante al menos 4 semanas después del tratamiento.

##### Fertilidad

No existen estudios definitivos de MabCampath que evalúen su impacto en la fertilidad. Se desconoce si MabCampath puede afectar a la capacidad reproductora humana (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No obstante, se debe tener precaución, ya que se han notificado casos de somnolencia y confusión.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las siguientes tablas, se clasifican siguiendo el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

Se usa el término MedDRA más adecuado para describir cada reacción determinada así como sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Debido al tamaño de la población estudiada, no se dispone de información sobre reacciones que se produzcan con una frecuencia inferior.; n=147 para los pacientes tratados en primera línea y n=149 para los pacientes tratados anteriormente.

Las reacciones adversas más frecuentes con MabCampath son: reacciones de perfusión (pirexia, escalofríos, hipotensión, urticaria, náuseas, erupción cutánea, taquicardia, disnea), citopenias (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infecciones (viremia por CMV, infección por CMV, otras infecciones), síntomas gastrointestinales (náuseas, emesis, dolor abdominal) y síntomas neurológicos (insomnio, ansiedad). Las reacciones adversas graves más frecuentes son citopenias, reacciones de perfusión e inmunosupresión/infecciones.

##### Reacciones adversas en los pacientes tratados en primera línea

Los datos de seguridad obtenidos en pacientes con LLC-B tratados en primera línea se basan en las reacciones adversas que se produjeron en un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 147 pacientes a los que se les administró MabCampath como agente único a una dosis de 30 mg por vía intravenosa tres veces a la semana hasta un máximo de 12 semanas, incluido el período de escalado de dosis. Aproximadamente el 97% de los pacientes en los que se utilizó el medicamento en primera línea experimentó reacciones adversas; las reacciones notificadas con más frecuencia en estos pacientes ocurrieron normalmente durante la primera semana de tratamiento.

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con MabCampath hasta 30 días después de finalizar el tratamiento se exponen por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>         | <b>Muy frecuentes</b>                                        | <b>Frecuentes</b>                                                            | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                         | Viremia por citomegalovirus<br>Infección por citomegalovirus | Neumonía<br>Bronquitis<br>Faringitis<br>Candidiasis bucal                    | Sepsis<br>Bacteriemia por estafilococos<br>Tuberculosis<br>Bronconeumonía<br>Herpes oftálmico<br>Infección por estreptococo beta hemolítico<br>Candidiasis<br>Candidiasis genital<br>Infección de las vías urinarias<br>Cistitis<br>Tiña corporal<br>Nasofaringitis<br>Rinitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     |                                                              | Neutropenia febril<br>Neutropenia<br>Leucopenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia | Agranulocitosis<br>Linfopenia<br>Linfadenopatía<br>Epistaxis                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos del sistema inmunológico                 |                                                              |                                                                              | Reacción anafiláctica<br>Hipersensibilidad                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        |                                                              | Pérdida de peso                                                              | Síndrome de lisis tumoral<br>Hiperglucemia<br>Reducción del total de proteínas<br>Anorexia                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos psiquiátricos                            |                                                              | Ansiedad                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso                     |                                                              | Síncope<br>Mareo<br>Temblor<br>Paraestesia<br>Hipoestesia<br>Cefalea         | Vértigo                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trastornos oculares                                 |                                                              |                                                                              | Conjuntivitis                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos cardíacos                                |                                                              | Cianosis<br>Bradicardia<br>Taquicardia<br>Taquicardia sinusal                | Parada cardíaca<br>Infarto de miocardio<br>Angina de pecho<br>Fibrilación auricular<br>Arritmia supraventricular<br>Bradicardia sinusal<br>Extrasístoles supraventriculares                                                                                                    |
| Trastornos vasculares                               | Hipotensión                                                  | Hipertensión                                                                 | Hipotensión ortostática<br>Sofocos<br>Rubefacción                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                                                              | Broncoespasmo<br>Disnea                                                      | Hipoxia<br>Derrame pleural                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Sistema de clasificación por órganos                              | Muy frecuentes        | Frecuentes                                                 | Poco frecuentes                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                       |                                                            | Disnea<br>Rinorrea                                                                                                                   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas               | Vómitos<br>Dolor abdominal                                 | Íleo<br>Molestias bucales<br>Molestias estomacales<br>Diarrea                                                                        |
| Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo                     | Urticaria<br>Erupción | Dermatitis alérgica<br>Prurito<br>Hiperhidrosis<br>Eritema | Erupción prurítica<br>Erupción macular<br>Erupción eritematosa<br>Dermatitis                                                         |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                       | Mialgia<br>Dolor musculoesquelético<br>Dolor de espalda    | Osalgia<br>Artralgia<br>Dolor torácico musculoesquelético<br>Calambres musculares                                                    |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                       |                                                            | Reducción de la evacuación de orina<br>Disuria                                                                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre<br>Escalofríos | Fatiga<br>Astenia                                          | Inflamación de la mucosa<br>Eritema en el lugar de la perfusión<br>Edema localizado<br>Edema en el lugar de la perfusión<br>Malestar |

Se han notificado reacciones de perfusión agudas que incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión, fatiga, erupción cutánea, urticaria, disnea, dolor de cabeza, prurito y diarrea. La mayoría de estas reacciones son de gravedad de leve a moderadas. Las reacciones de perfusión agudas se producen normalmente durante la primera semana de tratamiento y disminuyen sustancialmente a partir de este momento. Las reacciones de perfusión de grado 3 y 4 son poco frecuentes tras la primera semana de tratamiento.

#### Reacciones adversas en los pacientes previamente tratados con otros medicamentos

Los datos de seguridad obtenidos en pacientes con LLC-B previamente tratados con otros medicamentos se basan en las reacciones adversas recogidas en 149 pacientes incluidos en estudios de un solo brazo con MabCampath (Estudios 1, 2 y 3). Se espera que más del 80 % de los pacientes previamente tratados con otros medicamentos experimenten reacciones adversas; las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia se producen normalmente durante la primera semana de tratamiento.

Las reacciones adversas se exponen por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>                                     | <b>Muy frecuentes</b>                         | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                     | Sepsis<br>Neumonía<br>Herpes simple           | Infección por citomegalovirus<br>Infección por Pneumocystis jiroveci<br>Neumonitis<br>Infección micótica<br>Candidiasis<br>Herpes zoster<br>Absceso<br>Infección de las vías urinarias<br>Sinusitis<br>Bronquitis<br>Infección de las vías respiratorias superiores<br>Faringitis<br>Infección | Infección bacteriana<br>Infección vírica<br>Dermatitis micótica<br>Laringitis<br>Rinitis<br>Onicomycosis                                                                                                               |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Trastorno similar al linfoma                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Granulocitopenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia | Neutropenia febril<br>Pancitopenia<br>Leucopenia<br>Linfopenia<br>Púrpura                                                                                                                                                                                                                      | Aplasia de la médula ósea<br>Coagulación intravascular diseminada<br>Anemia hemolítica, disminución de la haptoglobina<br>Depresión de la médula ósea<br>Epistaxis<br>Sangrado gingival<br>Prueba hematológica anormal |
| Trastornos del sistema inmunológico                                             |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Reacción alérgica<br>Reacción anafiláctica grave y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad                                                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                    | Anorexia                                      | Hiponatremia<br>Hipocalcemia<br>Pérdida de peso<br>Deshidratación<br>Sed                                                                                                                                                                                                                       | Hipocalcemia<br>Agravamiento de la diabetes mellitus                                                                                                                                                                   |

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>         | <b>Muy frecuentes</b>                             | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                  | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos                            |                                                   | Confusión<br>Ansiedad<br>Depresión<br>Somnolencia<br>Insomnio                                                                      | Despersonalización<br>Trastorno de la personalidad<br>Alteraciones del pensamiento<br>Impotencia<br>Nerviosismo                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Cefalea                                           | Vértigo<br>Mareo<br>Temblor<br>Parestesia<br>Hipoestesia<br>Hiperestesia<br>Pérdida del gusto                                      | Síncope<br>Marcha anormal<br>Distonía<br>Hiperestesia<br>Neuropatía<br>Alteración del gusto                                                        |
| Trastornos oculares                                 |                                                   | Conjuntivitis                                                                                                                      | Endoftalmitis                                                                                                                                      |
| Trastornos del oído y del laberinto                 |                                                   |                                                                                                                                    | Sordera<br>Tinnitus                                                                                                                                |
| Trastornos cardiacos                                |                                                   | Palpitaciones<br>Taquicardia                                                                                                       | Parada cardíaca<br>Infarto de miocardio<br>Fibrilación auricular<br>Taquicardia supraventricular<br>Arritmia<br>Bradicardia<br>Anomalías del ECG   |
| Trastornos vasculares                               | Hipotensión                                       | Hipertensión<br>Vasoespasmio<br>Rubefacción facial                                                                                 | Isquemia periférica                                                                                                                                |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea                                            | Hipoxia<br>Hemoptisis<br>Broncoespasmo<br>Tos                                                                                      | Estridor<br>Opresión de garganta<br>Infiltrados pulmonares<br>Derrame pleural<br>Disminución de los ruidos respiratorios<br>Trastorno respiratorio |
| Trastornos gastrointestinales                       | Vómitos<br>Náuseas<br>Diarrea                     | Hemorragia gastrointestinal<br>Estomatitis ulcerosa<br>Estomatitis<br>Dolor abdominal<br>Dispepsia<br>Estreñimiento<br>Flatulencia | Gastroenteritis<br>Ulceración lingual<br>Gingivitis<br>Hipo<br>Eructos<br>Sequedad de boca                                                         |
| Trastornos hepatobiliares                           |                                                   | Anomalía de la función hepática                                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Prurito<br>Urticaria<br>Erupción<br>Hiperhidrosis | Erupción bullosa<br>Erupción eritematosa                                                                                           | Erupción máculo-papular<br>Trastorno cutáneo                                                                                                       |
| Trastornos                                          |                                                   | Artralgia                                                                                                                          | Dolor en las piernas                                                                                                                               |

| Sistema de clasificación por órganos                              | Muy frecuentes                  | Frecuentes                                                                                                                                                                                                    | Poco frecuentes                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                       |                                 | Mialgia<br>Dolor esquelético<br>Dolor de espalda                                                                                                                                                              | Hipertonía                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                 |                                                                                                                                                                                                               | Hematuria<br>Incontinencia urinaria<br>Disminución de la diuresis<br>Poliuria<br>Alteración de la función renal                                                                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Escalofríos<br>Fiebre<br>Fatiga | Dolor de pecho<br>Síntomas pseudogripales<br>Mucositis<br>Edema bucal<br>Edema<br>Astenia<br>Malestar general<br>Sensación de cambio de la temperatura corporal<br>Reacción en el punto de inyección<br>Dolor | Edema pulmonar<br>Edema periférico<br>Edema periorbitario<br>Ulceración de la mucosa<br>Hematomas en el punto de inyección<br>Dermatitis en el punto de inyección<br>Dolor en el punto de inyección |

#### Reacciones adversas observadas durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización

**Reacciones de perfusión:** Se han observado reacciones graves y algunas veces con riesgo de muerte relacionadas con la perfusión incluyendo broncoespasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca grave y parada cardíaca. Tras la administración de MabCampath se han notificado con poca frecuencia reacciones anafilácticas graves y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema. Estos síntomas se pueden aminorar o evitar si se administra premedicación y si se aumenta gradualmente la dosis (ver sección 4.4).

**Infecciones e infestaciones:** Durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han observado casos de otras infecciones graves y en ocasiones mortales; víricas (p. ej., adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), bacterianas (incluyendo tuberculosis y micobacteriosis atípicas, nocardiosis), protozoarias (por ejemplo, *Toxoplasma gondii*) y fúngicas (p. ej. mucormicosis rinocerebral), incluyendo las debidas a la reactivación de infecciones latentes. El tratamiento profiláctico antiinfeccioso recomendado parece ser efectivo para reducir el riesgo de NPC e infecciones por herpes zoster (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de trastornos linfoproliferativos asociados a VEB, en algunos casos mortales.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Se han notificado reacciones hemorrágicas graves.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Se ha notificado la aparición de fenómenos autoinmunes graves y a veces mortales que incluyen anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain Barré y su forma crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica). También se ha observado una prueba de Coombs positiva. También se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusiones (Transfusión Associated Graft Versus Host Disease, TAGVHD).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Se ha comunicado un síndrome de lisis tumoral con resultado de muerte.

Trastornos del sistema nervioso: Se ha observado una hemorragia intracraneal con resultado de muerte en pacientes con trombocitopenia.

Trastornos cardíacos: En pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos se ha notificado insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección.

#### **4.9 Sobredosis**

Los pacientes han recibido dosis de hasta 240 mg de MabCampath. La frecuencia de efectos adversos de grado 3 o 4, como fiebre, hipotensión y anemia puede ser más elevada en estos pacientes. No existe un antídoto específico conocido para MabCampath. El tratamiento consiste en interrumpir la administración de MabCampath y en la administración de un tratamiento de soporte.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC04.

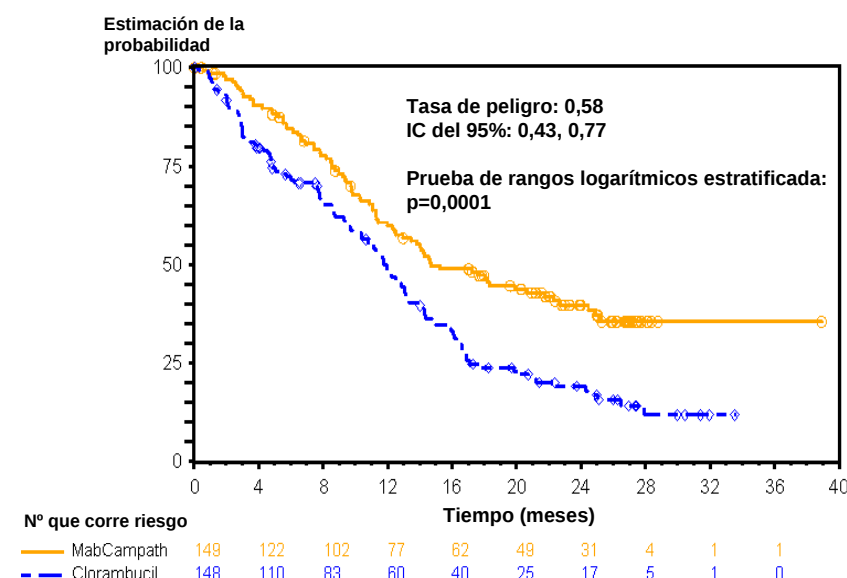
Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido mediante ingeniería genética, específico para una glicoproteína de 21-28 kD de la superficie celular de los linfocitos (CD52), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos de la sangre periférica. Alemtuzumab se generó mediante la inserción de seis regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal IgG2a de la rata en una molécula de inmunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab provoca la lisis de los linfocitos mediante la unión a la CD52, un antígeno altamente expresado, no modulador, que está presente en la superficie de esencialmente todos los linfocitos B y T, así como en los monocitos, los timocitos y los macrófagos. El anticuerpo media la lisis de los linfocitos por medio de la fijación del complemento y de la citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. El antígeno ha sido detectado en un pequeño porcentaje (< 5%) de los granulocitos, pero no se ha detectado en los eritrocitos o en las plaquetas. Alemtuzumab no parece dañar a las células madre hematopoyéticas o a las células progenitoras.

#### *Pacientes con LLC-B tratados con MabCampath en primera línea*

La seguridad y eficacia de MabCampath se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3, abierto, aleatorizado, comparativo con pacientes que padecían LLC-B en estadio I-IV de Rai en primera línea (no tratados previamente, naïve) que necesitaban tratamiento (Estudio 4). Se demostró que MabCampath era superior al clorambucil medido por la variable principal de supervivencia libre de progresión (SLP) (ver Figura 1).

Figura 1: Supervivencia libre de progresión en el estudio de primera línea (por grupo de tratamiento)



Las variables secundarias incluyeron las tasas de respuesta completa (RC) y la respuesta global (RC o respuesta parcial) usando los criterios NCIWG de 1996, la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta el tratamiento alternativo y la seguridad de los dos grupos de tratamiento.

#### Resumen de la población de pacientes en primera línea y resultados

|                                                              | Revisión independiente de la tasa de respuesta y la duración |                      |              |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|
|                                                              | MabCampath<br>n=149                                          | Clorambucil<br>n=148 | Valor p      |
| Mediana de edad (años)                                       | 59                                                           | 60                   | No aplicable |
| Enfermedad en estado III/IV de Rai                           | 33,6%                                                        | 33,1%                | No aplicable |
| Tasa de respuesta global                                     | 83,2%                                                        | 55,4%                | <0,0001*     |
| Respuesta completa                                           | 24,2%                                                        | 2,0%                 | <0,0001*     |
| MRD negativo****                                             | 7,4%                                                         | 0,0%                 | 0,0008*      |
| Respuesta parcial                                            | 59,1%                                                        | 53,4%                | No aplicable |
| Duración de la respuesta**, RC o RP (meses)                  | N=124<br>16,2                                                | N=82<br>12,7         | No aplicable |
| Mediana K-M (intervalo de confianza del 95%)                 | (11,5, 23,0)                                                 | (10,2, 14,3)         |              |
| Tiempo transcurrido hasta el tratamiento alternativo (meses) | 23,3                                                         | 14,7                 | 0,0001***    |
| Mediana K-M (intervalo de confianza del 95%)                 | (20,7, 31,0)                                                 | (12,6, 16,8)         |              |

\*Prueba de la chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta

\*\* Duración de la mejor respuesta

\*\*\* Prueba de rangos logarítmicos estratificada por grupo de Rai (estadios I-II frente a III-IV)

\*\*\*\* por flujo de 4 colores

#### Análisis citogenéticos en pacientes con LLC-B con tratamiento en primera línea:

Se reconoce cada vez más que el perfil citogenético de la LLC-B proporciona información importante sobre el pronóstico y puede predecir la respuesta a determina dos tratamientos. De los pacientes en primera línea (n=282) de quienes se disponía de datos citogenéticos basales (FISH) en el Estudio 4, se

detectaron aberraciones cromosómicas en el 82%, y se detectó un cariotipo normal en el 18%. Las aberraciones cromosómicas se clasificaron de acuerdo con el modelo jerárquico de Döhner. En los pacientes tratados con MabCampath o con clorambucil en primera línea, hubo 21 pacientes con delección de 17p, 54 pacientes con delección de 11q, 34 pacientes con trisomía 12, 51 pacientes con cariotipo normal y 67 pacientes que únicamente presentaron delección de 13q.

La tasa de respuesta global (TRG) en los pacientes con cualquier delección de 11q (87% frente al 29%;  $p < 0,0001$ ) o bien, únicamente con delección de 13q (91% frente al 62%;  $p = 0,0087$ ) fue superior en los pacientes tratados con MabCampath en comparación con los tratados con clorambucil. Se observó una tendencia hacia una TRG mejorada en los pacientes con delección de 17p tratados con MabCampath (64% frente al 20%;  $p = 0,0805$ ). Las remisiones completas también fueron superiores en los pacientes que únicamente presentaron delección de 13q tratados con MabCampath (27% frente al 0%;  $p = 0,0009$ ). La mediana de la SLP fue superior en los pacientes con delección de 13q solamente tratados con MabCampath (24,4 frente a 13,0 meses;  $p = 0,0170$  estratificados según el estadio de Rai). Se observó una tendencia mejorada en la SLP en los pacientes con delección de 17p, trisomía 12 y cariotipo normal que no alcanzó significación debido a que el tamaño de la muestra era pequeño.

#### *Valoración del citomegalovirus (CMV) según la RCP:*

En el ensayo clínico aleatorizado controlado realizado en pacientes tratados en primera línea (Estudio 4), los pacientes del grupo de MabCampath fueron examinados semanalmente con respecto al citomegalovirus (CMV) usando el análisis de la RCP (reacción en cadena de la polimerasa) desde el inicio hasta la finalización del tratamiento, y cada 2 semanas durante los 2 primeros meses después del tratamiento. En este estudio, se notificó una RCP positiva asintomática sólo para el citomegalovirus (CMV) en 77/147 (52,4%) de los pacientes tratados con MabCampath; se notificó una infección sintomática por citomegalovirus (CMV) con menor frecuencia en 23/147 pacientes tratados con MabCampath (16%). En el grupo de MabCampath 36/77 (46,8%) de los pacientes con una RCP asintomática positiva para citomegalovirus (CMV) recibieron una terapia antiviral y en 47/77 (61%) de esos pacientes se interrumpió la terapia con MabCampath. La presencia de una RCP positiva asintomática para citomegalovirus (CMV) o de una infección por citomegalovirus (CMV) positiva en la RCP sintomática durante el tratamiento con MabCampath no tuvo un impacto medible en la supervivencia libre de progresión (SLP).

#### *Pacientes con LLC-B tratados anteriormente con otros medicamentos:*

La determinación de la eficacia de MabCampath se basa en las tasas globales de respuesta y de supervivencia. Los datos disponibles de tres estudios no controlados sobre leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) se resumen en la siguiente tabla:

| Parámetros de eficacia                                     | Estudio 1                                                                                                | Estudio 2                                                                                                        | Estudio 3                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de pacientes                                        | 93                                                                                                       | 32                                                                                                               | 24                                                                                                                                                  |
| Grupo diagnóstico                                          | Pacientes con LLC-B que habían recibido un agente alquilante y en los que había fracasado la fludarabina | Pacientes con LLC-B que no habían respondido o habían recaído tras un tratamiento con quimioterapia convencional | Pacientes con LLC-B (más un caso de leucemia prolinfocítica, LPL) que no habían respondido o que habían recaído tras el tratamiento con fludarabina |
| Mediana de la edad (años)                                  | 66                                                                                                       | 57                                                                                                               | 62                                                                                                                                                  |
| Características de la enfermedad (%)                       |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Estadio Rai III/IV                                         | 76                                                                                                       | 72                                                                                                               | 71                                                                                                                                                  |
| Síntomas B                                                 | 42                                                                                                       | 31                                                                                                               | 21                                                                                                                                                  |
| Tratamientos previos (%):                                  |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Agentes alquilantes                                        | 100                                                                                                      | 100                                                                                                              | 92                                                                                                                                                  |
| Fludarabina                                                | 100                                                                                                      | 34                                                                                                               | 100                                                                                                                                                 |
| Número de regímenes previos (intervalo)                    | 3 (2-7)                                                                                                  | 3 (1-10)                                                                                                         | 3 (1-8)                                                                                                                                             |
| Régimen de dosificación inicial                            | Aumento gradual de la dosis desde 3 a 10 y a 30 mg                                                       | Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg                                                                     | Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg                                                                                                        |
| Régimen de dosificación final                              | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                            | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                                    | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                                                                       |
| Tasa global de respuesta (%)                               | 33                                                                                                       | 21                                                                                                               | 29                                                                                                                                                  |
| (Intervalo de confianza del 95%)                           | (23-43)                                                                                                  | (8-33)                                                                                                           | (11-47)                                                                                                                                             |
| Respuesta completa                                         | 2                                                                                                        | 0                                                                                                                | 0                                                                                                                                                   |
| Respuesta parcial                                          | 31                                                                                                       | 21                                                                                                               | 29                                                                                                                                                  |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses)             | 7                                                                                                        | 7                                                                                                                | 11                                                                                                                                                  |
| (Intervalo de confianza del 95%)                           | (5 - 8)                                                                                                  | (5 - 23)                                                                                                         | (6 - 19)                                                                                                                                            |
| Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses)              | 2                                                                                                        | 4                                                                                                                | 4                                                                                                                                                   |
| (Intervalo de confianza del 95%)                           | (1-2)                                                                                                    | (1-5)                                                                                                            | (2-4)                                                                                                                                               |
| Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (meses) | 4                                                                                                        | 5                                                                                                                | 7                                                                                                                                                   |
| (Intervalo de confianza del 95%)                           | (3-5)                                                                                                    | (3-7)                                                                                                            | (3-9)                                                                                                                                               |
| Supervivencia (meses):                                     |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| (Intervalo de confianza del 95%)                           |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Todos los pacientes                                        | 16 (12-22)                                                                                               | 26 (12-44)                                                                                                       | 28 (7-33)                                                                                                                                           |
| Respondedores                                              | 33 (26-NA)                                                                                               | 44 (28-NA)                                                                                                       | 36 (19-NA)                                                                                                                                          |

NA = no alcanzado.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética se determinó en pacientes con una leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) no tratados previamente con MabCampath y en los que había fracasado un tratamiento previo con análogos de las purinas. Se administró MabCampath en forma de perfusión intravenosa de 2 horas de duración, a la pauta de dosificación recomendada, comenzando con una dosis de 3 mg y aumentándola hasta 30 mg, 3 veces por semana, durante un período de hasta 12 semanas. La farmacocinética de MabCampath siguió un modelo bicompartimental, y mostró una cinética de eliminación no lineal. Tras la última dosis de 30 mg, la mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,15 l/kg (intervalo: 0,1-0,4 l/kg), hecho que indicaba que la distribución se efectuaba principalmente hacia los compartimientos del líquido extracelular y plasmático. El aclaramiento sistémico disminuyó

con la administración repetida, debido a una reducción del aclaramiento mediado por receptor (es decir, a la pérdida de receptores CD52 en la periferia). Con la administración repetida y el aumento consiguiente de la concentración plasmática, la tasa de eliminación se aproximó a una cinética de orden cero. De este modo, la vida media fue de 8 horas (intervalo: 2-32 horas) después de la primera dosis de 30 mg, y fue de 6 días (intervalo: 1-14 días) después de la última dosis de 30 mg. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzaron después de aproximadamente 6 semanas de administración. No se observó una diferencia aparente en la farmacocinética entre hombres y mujeres, ni se observó tampoco un efecto aparente de la edad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación preclínica de alemtuzumab en animales se ha limitado al mono *Cynomolgus* debido a la falta de expresión del antígeno CD52 en las especies no primates.

En esta especie, la linfopenia fue el efecto adverso relacionado con el tratamiento que se observó con mayor frecuencia. En los estudios a dosis repetidas se observó un ligero efecto acumulativo en el grado de depleción de linfocitos, cuando se compararon con los estudios a dosis únicas. La depleción de linfocitos revirtió rápidamente tras la interrupción de la administración del medicamento. Se observó una neutropenia reversible tras la administración intravenosa o subcutánea diaria mantenida durante 30 días, pero no tras la administración de dosis aisladas o la administración diaria mantenida durante 14 días. Los resultados histopatológicos de las muestras de médula ósea no mostraron cambios importantes atribuibles al tratamiento. Las dosis intravenosas aisladas de 10 y 30 mg/kg provocaron una hipotensión moderada o grave, dependiente de la dosis, que se acompañaba de una ligera taquicardia.

Se ha observado la fijación del Fab de MabCampath en los tejidos linfoides y en el sistema fagocítico mononuclear. También se ha observado una fijación significativa del Fab en el tracto reproductor del varón (epidídimo, esperma, vesículas seminales) y en la piel.

En los estudios sobre toxicidad anteriormente descritos, ningún otro signo proporciona información de importancia significativa para el uso clínico.

No se han realizado estudios a corto o a largo plazo con MabCampath en animales para evaluar su potencial mutágeno o carcinógeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato disódico  
Polisorbato 80  
Cloruro potásico  
Dihidrógeno fosfato de potasio  
Cloruro sódico  
Fosfato sódico dibásico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

No existen incompatibilidades conocidas con otros medicamentos. Sin embargo, no se deben añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni tampoco perfundir simultáneamente varios medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

### 6.3 Período de validez

*Ampolla sin abrir:* 3 años.

*Solución reconstituida:* MabCampath no contiene ningún conservante con poder antimicrobiano. MabCampath debe utilizarse en de las 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Las soluciones se pueden almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera. Este periodo de validez sólo se puede aceptar si la preparación de la solución se lleva a cabo bajo condiciones asépticas estrictas y la solución se protege de la luz.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio transparente tipo I, que contiene 3 ml de concentrado.

Tamaño del envase: embalaje con 3 ampollas.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido de la ampolla debe examinarse visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta coloración, la ampolla no debe utilizarse.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda la utilización de técnicas asépticas durante la preparación de MabCampath para perfusión intravenosa. Asimismo, se recomienda proteger de la luz la solución diluida para perfusión y administrarla dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Para preparar la solución, se debe añadir la cantidad necesaria del concentrado (contenido de la ampolla) en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%) o una solución de glucosa para perfusión al 5%, mediante un filtro estéril, con baja fijación de proteínas, sin fibra y de 5 µm. Se debe invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se debe añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente varios medicamentos a través de la misma línea intravenosa (ver sección 4.5).

Se debe tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura de la ampolla u otro vertido accidental. Las mujeres que están embarazadas o que planeen quedarse embarazadas no deben manipular MabCampath.

Se deben seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación. Cualquier vertido o material residual debe eliminarse por incineración.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/193/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 06/07/2001  
Fecha de la última renovación: 10/07/2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de concentrado contiene 30 mg de alemtuzumab.

Cada vial contiene 30 mg de alemtuzumab.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido por ingeniería genética, específico para una glicoproteína de superficie de los linfocitos, de 21-28 kD (CD52). El anticuerpo se produce en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutricional.

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Concentrado entre incoloro y amarillo muy claro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MabCampath está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de las células B (LLC-B), en los que el tratamiento con quimioterapia con combinaciones de fludarabina no sea adecuado.

### **4.2 Posología y forma de administración**

MabCampath debe administrarse bajo la supervisión de un médico experto en el uso de tratamientos oncológicos.

#### Posología

Durante la primera semana de tratamiento, MabCampath debe administrarse a dosis crecientes: 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3, asumiendo que cada dosis sea bien tolerada. Posteriormente, la dosis recomendada es de 30 mg al día, administrada 3 veces por semana en días alternos, hasta un máximo de 12 semanas.

En la mayoría de los pacientes, el incremento de la dosis hasta 30 mg se puede lograr en 3-7 días. No obstante, si con la dosis de 3 mg o de 10 mg aparecen reacciones adversas de moderadas a graves tales como hipotensión, rigidez, fiebre, dificultad respiratoria, escalofríos, erupciones cutáneas y broncoespasmo (algunas de las cuales pueden ser debidas a la liberación de citocinas) entonces estas dosis deben administrarse diariamente hasta que sean bien toleradas antes de intentar aumentar la dosis (ver sección 4.4).

La mediana de la duración del tratamiento fue de 11,7 semanas para los pacientes en primera línea y de 9,0 semanas para los pacientes tratados anteriormente.

Una vez que un paciente reúne todos los criterios clínicos y de laboratorio de respuesta completa, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. Si un paciente mejora (es decir, alcanza una respuesta parcial o una situación estable de la enfermedad) y a continuación se

mantiene en una situación de meseta sin mejoría adicional durante 4 semanas o más, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

### Medicamentos concomitantes

#### Premedicación

Se debe premedicar a los pacientes con esteroides orales o intravenosos. Asimismo, durante el escalado de dosis, se les administrará un antihistamínico y un analgésico apropiados entre 30 y 60 minutos antes de cada perfusión de MabCampath y, después de la perfusión, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

#### Antibióticos profilácticos

Se debe administrar de forma rutinaria tratamiento antibiótico y antivírico a todos los pacientes durante el tratamiento y una vez concluido éste (ver sección 4.4).

#### Indicaciones de modificación de dosis

Considerando el mecanismo de acción de MabCampath, no se recomienda realizar modificaciones de las dosis en pacientes con linfopenia grave.

En caso de infección grave o de toxicidad hematológica grave, se debe interrumpir la administración de MabCampath hasta que el acontecimiento se resuelva. Se recomienda interrumpir la administración de MabCampath en los pacientes en los que el recuento de plaquetas sea  $< 25,000/\mu\text{L}$  o en los que muestren una caída en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a  $< 250/\mu\text{L}$ . El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la infección o el cuadro de toxicidad. La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune. La siguiente tabla muestra el procedimiento adecuado para la modificación de la dosis en caso de aparición de una toxicidad hematológica durante el tratamiento:

| Valores hematológicos                                                                                                                                                                    | Modificación de la dosis*                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (RAN $< 250/\mu\text{L}$ y/o recuento de plaquetas $< 25,000/\mu\text{L}$ )                                                                                                              |                                                                                                                                                                    |
| Primer episodio                                                                                                                                                                          | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar con 30 mg de MabCampath cuando el RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Segundo episodio                                                                                                                                                                         | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar con 10 mg de MabCampath cuando el RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ y el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Tercer episodio                                                                                                                                                                          | Interrumpir el tratamiento con MabCampath.                                                                                                                         |
| Reducción $\geq 50\%$ del valor basal en pacientes que inician el tratamiento con un RAN basal de $\leq 500/\mu\text{L}$ y/o un recuento de plaquetas basal de $\leq 25.000/\mu\text{L}$ |                                                                                                                                                                    |
| Primer episodio                                                                                                                                                                          | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar el tratamiento con 30 mg de MabCampath cuando se vuelva al valor(es) basal(es).                                   |
| Segundo episodio                                                                                                                                                                         | Retrasar el tratamiento con MabCampath. Reanudar el tratamiento con 10 mg de MabCampath cuando se vuelva al valor(es) basal(es).                                   |
| Tercer episodio                                                                                                                                                                          | Interrumpir el tratamiento con MabCampath.                                                                                                                         |

\*Si el retraso entre dosis es  $\geq 7$  días, iniciar el tratamiento con 3 mg de MabCampath y escalar a 10 mg y luego a 30 mg, cuando se tolera.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Las recomendaciones son las mismas que para los adultos. Los pacientes deberían ser monitorizados cuidadosamente (véase la sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han llevado a cabo estudios en estas poblaciones.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabCampath en niños menores de 17 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

La solución MabCampath debe prepararse de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 6.6. Todas las dosis deben administrarse mediante perfusión intravenosa durante 2 horas aproximadamente.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al alemtuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas activas.
- VIH.
- Neoplasias secundarias activas.
- Embarazo.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las reacciones adversas agudas, que pueden producirse durante el escalado de dosis inicial, y algunas de las cuales a consecuencia de la liberación de citocinas, incluyen hipotensión, escalofríos/rigidez, fiebre, dificultades respiratorias y erupciones cutáneas. Otras reacciones que pueden producirse son incluyen náuseas, urticaria, vómitos, fatiga, disnea, dolor de cabeza, prurito, diarrea y broncoespasmo. La frecuencia de aparición de las reacciones adversas de perfusión fue mayor en la primera semana de tratamiento y se redujo en la segunda o tercera semana de tratamiento tanto en pacientes tratados con MabCampath en primera línea como en pacientes previamente tratados con otros medicamentos.

Si estos efectos son de moderados a graves, se debe mantener la dosis en el mismo nivel, administrando la premedicación adecuada, hasta que cada dosis sea bien tolerada antes de realizar cada escalado de dosis. Si el tratamiento se interrumpe durante más de 7 días, la administración de MabCampath se debería reiniciar con un aumento gradual de la dosis (escalado de dosis progresivo).

En pacientes tratados con MabCampath han aparecido episodios transitorios de hipotensión. Hay que tener precaución al tratar pacientes que padezcan cardiopatía isquémica, angina de pecho y/o en pacientes que estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos. En esta población de pacientes se han observado casos de infarto de miocardio y de paro cardíaco asociados con la perfusión de MabCampath.

Se debe considerar la evaluación y monitorización continua de la función cardíaca (por ejemplo, ecocardiografía, frecuencia cardíaca y peso corporal) en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotóxicos.

Se recomienda que los pacientes estén premedicados con esteroides por vía oral o intravenosa 30-60 minutos antes de cada perfusión de MabCampath durante el escalado de dosis y según esté

clínicamente indicado. Una vez se haya realizado el escalado de dosis, se puede interrumpir la administración de esteroides, según sea necesario. Además, se pueden administrar un antihistamínico oral, p. ej., 50 mg de difenhidramina, y un analgésico, p. ej., 500 mg de paracetamol. En caso de que las reacciones agudas a la perfusión persistan, el tiempo de la perfusión se puede prolongar hasta 8 horas desde el momento de la reconstitución de MabCampath a solución para perfusión.

Es inevitable que se produzca una importante depleción de linfocitos, ya que es un efecto farmacológico esperado de MabCampath, y este efecto, puede tener una duración prolongada. Los recuentos de células T CD4 y CD8 comienzan a aumentar entre las semanas 8-12 de tratamiento, y se siguen recuperando durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. En los pacientes que reciben MabCampath como primera línea de tratamiento, la recuperación de los recuentos de CD4+ a valores  $\geq 200$  células/ $\mu$ l ocurrió a los 6 meses después del tratamiento; sin embargo, a los 2 meses después del tratamiento, la mediana fue de 183 células/ $\mu$ l. En los pacientes que recibieron MabCampath, como segunda línea de tratamiento, la mediana del tiempo hasta alcanzar un nivel de 200 células/ $\mu$ l fue de 2 meses tras la última perfusión de MabCampath, si bien, pueden tardar más de 12 meses en aproximarse a los niveles previos al tratamiento. Esto puede predisponer a la aparición de infecciones oportunistas en los pacientes. Es altamente recomendable iniciar una profilaxis antiinfecciosa durante el tratamiento con MabCampath (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol, un comprimido dos veces al día, 3 veces por semana, u otra profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) y un agente antiherpético efectivo por vía oral, como famciclovir, 250 mg dos veces al día) y mantener este tratamiento profiláctico como mínimo durante 2 meses después de finalizar el tratamiento con MabCampath o hasta que el recuento de CD4+ se haya recuperado hasta un nivel igual o superior a 200 células/ $\mu$ l, lo que ocurra más tarde.

Puede darse la posibilidad de que aumente el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección después del tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos o biológicos.

Dada la posibilidad de que se produzca una enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusiones (Transfusión Associated Graft Versus Host Disease, TAGVHD), se recomienda que los pacientes que hayan sido tratados con MabCampath reciban los derivados sanguíneos irradiados.

La viremia por citomegalovirus (CMV) positiva en pruebas de laboratorio pero asintomática no debe considerarse necesariamente una infección grave que requiera la interrupción de la terapia. Debe realizarse una valoración clínica continua de los pacientes que presentan infección por citomegalovirus (CMV) sintomática durante el tratamiento con MabCampath y durante un periodo mínimo de 2 meses después de finalizar el tratamiento.

Con mucha frecuencia aparece una neutropenia transitoria, de grado 3 ó 4, a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento aparece con mucha frecuencia una trombopenia pasajera, de grado 3 o 4, que posteriormente mejora de forma progresiva en la mayoría de los pacientes. Por tanto, está indicado realizar una monitorización hematológica de los pacientes. Si aparece un cuadro de toxicidad hematológica grave, se debería interrumpir el tratamiento con MabCampath hasta que el cuadro desaparezca. El tratamiento se puede reiniciar una vez resuelta la toxicidad hematológica (ver sección 4.2). La administración de MabCampath debe interrumpirse de forma permanente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune.

Durante el tratamiento con MabCampath se deben realizar de forma periódica hemogramas y recuentos de plaquetas, la frecuencia de estas pruebas debe ser mayor en los pacientes que desarrollen cuadros de citopenias.

No se propone que se practique una monitorización regular y sistemática de la expresión de CD52 como práctica rutinaria en la clínica. Sin embargo, si se plantea la posibilidad de un retratamiento, puede ser prudente confirmar la presencia de expresión de CD52. En los datos disponibles de los pacientes en primera línea tratados con MabCampath, no se observó una pérdida de la expresión de CD52 en el momento de progresión de la enfermedad o la muerte.

Los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad o alergia a MabCampath y a los

anticuerpos monoclonales murinos o quiméricos.

Son necesarios tanto los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad como la preparación para iniciar medidas de emergencia en caso de reacción durante la administración (véase la sección 4.2).

Tanto hombres como mujeres que se encuentren en edad fértil, deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con MabCampath y durante los 6 meses posteriores al tratamiento (ver secciones 4.6 y 5.3).

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la edad sobre la disposición y la toxicidad de MabCampath. En general, los pacientes de edad avanzada (de edad superior a 65 años) toleran el tratamiento citotóxico peor que los individuos más jóvenes. Dado que la LLC aparece frecuentemente en este grupo de edad avanzada, estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.2). En los estudios realizados en pacientes en primera línea y tratados anteriormente no se observaron diferencias sustanciales en la seguridad y la eficacia relacionadas con la edad; sin embargo, los tamaños de las bases de datos son limitados.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Aunque no se han realizado estudios formales sobre interacciones de medicamentos con MabCampath, no se conocen interacciones clínicamente significativas entre MabCampath y otros medicamentos. Como MabCampath es una proteína recombinante humanizada, no se espera que se produzcan interacciones entre medicamentos mediadas por el citocromo P450. No obstante, se recomienda que MabCampath no se administre hasta 3 semanas después de la administración de otros agentes quimioterápicos.

Aunque este tema no ha sido estudiado, se recomienda que durante un período de al menos 12 meses tras el tratamiento con MabCampath los pacientes no sean sometidos a vacunaciones víricas basadas en virus vivos. La capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a cualquier vacuna no ha sido estudiada.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

MabCampath está contraindicado durante el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y de este modo puede, de forma potencial, provocar una depleción de linfocitos B y T en el feto. No se han efectuado estudios con MabCampath para evaluar los efectos sobre la reproducción en animales. Se desconoce si MabCampath puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres gestantes.

Los hombres y las mujeres que se encuentren en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con MabCampath y durante los 6 meses posteriores al tratamiento (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se desconoce si MabCampath se excreta en la leche humana. Si es necesario administrar el tratamiento con MabCampath, la lactancia se debe interrumpir durante todo el tiempo que dure el tratamiento y durante al menos 4 semanas después del tratamiento.

##### Fertilidad

No existen estudios definitivos de MabCampath que evalúen su impacto en la fertilidad. Se desconoce si MabCampath puede afectar a la capacidad reproductora humana (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No obstante, se debería tener precaución, ya que se han notificado casos de somnolencia y confusión.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las siguientes tablas, se clasifican siguiendo el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

Se usa el término MedDRA más adecuado para describir cada reacción determinada así como sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Debido al tamaño de la población estudiada, no se dispone de información sobre acontecimientos que ocurran con una frecuencia menor,  $n=147$  para los pacientes tratados en primera línea y  $n=149$  para los pacientes tratados anteriormente.

Las reacciones adversas más frecuentes con MabCampath son: reacciones de perfusión (pirexia, escalofríos, hipotensión, urticaria, náuseas, erupción cutánea, taquicardia, disnea), citopenias (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infecciones (viremia por CMV, infección por CMV, otras infecciones), síntomas gastrointestinales (náuseas, emesis, dolor abdominal) y síntomas neurológicos (insomnio, ansiedad). Las reacciones adversas graves más frecuentes son citopenias, reacciones de perfusión e inmunosupresión/infecciones.

##### Reacciones adversas en los pacientes tratados en primera línea

Los datos de seguridad obtenidos en los pacientes con LLC-B en primera línea se basan en las reacciones adversas que se produjeron en un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 147 pacientes a los que se administró MabCampath como agente único a una dosis de 30 mg por vía intravenosa tres veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, incluido el período de escalado de dosis. Aproximadamente el 97% de los pacientes en los que se utilizó el medicamento en primera línea experimentó reacciones adversas; las reacciones notificadas con más frecuencia en estos pacientes ocurrieron normalmente durante la primera semana de tratamiento.

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con MabCampath hasta 30 días después de finalizar el tratamiento se exponen por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>     | <b>Muy frecuentes</b>                                        | <b>Frecuentes</b>                                                            | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Viremia por citomegalovirus<br>Infección por citomegalovirus | Neumonía<br>Bronquitis<br>Faringitis<br>Candidiasis bucal                    | Sepsis<br>Bacteriemia por estafilococos<br>Tuberculosis<br>Bronconeumonía<br>Herpes oftálmico<br>Infección por estreptococo beta hemolítico<br>Candidiasis<br>Candidiasis genital<br>Infección de las vías urinarias<br>Cistitis<br>Tiña corporal<br>Nasofaringitis<br>Rinitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                                                              | Neutropenia febril<br>Neutropenia<br>Leucopenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia | Agranulocitosis<br>Linfopenia<br>Linfadenopatía<br>Epistaxis                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                                              |                                                                              | Reacción anafiláctica<br>Hipersensibilidad                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                                                              | Pérdida de peso                                                              | Síndrome de lisis tumoral<br>Hiperglucemia<br>Reducción del total de proteínas<br>Anorexia                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos psiquiátricos                        |                                                              | Ansiedad                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                                                              | Síncope<br>Mareo<br>Temblor<br>Paraestesia<br>Hipoestesia<br>Cefalea         | Vértigo                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trastornos oculares                             |                                                              |                                                                              | Conjuntivitis                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastornos cardiacos                            |                                                              | Cianosis<br>Bradicardia<br>Taquicardia<br>Taquicardia sinusal                | Parada cardiaca<br>Infarto de miocardio<br>Angina de pecho<br>Fibrilación auricular<br>Arritmia supraventricular<br>Bradicardia sinusal<br>Extrasístoles supraventriculares                                                                                                    |
| Trastornos vasculares                           | Hipotensión                                                  | Hipertensión                                                                 | Hipotensión ortostática<br>Sofocos<br>Rubefacción                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>                       | <b>Muy frecuentes</b> | <b>Frecuentes</b>                                          | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |                       | Broncoespasmo<br>Disnea                                    | Hipoxia<br>Derrame pleural<br>Disnea<br>Rinorrea                                                                                     |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas               | Vómitos<br>Dolor abdominal                                 | Íleo<br>Molestias bucales<br>Molestias estomacales<br>Diarrea                                                                        |
| Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo                     | Urticaria<br>Erupción | Dermatitis alérgica<br>Prurito<br>Hiperhidrosis<br>Eritema | Erupción prurítica<br>Erupción macular<br>Erupción eritematosa<br>Dermatitis                                                         |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                       | Mialgia<br>Dolor musculoesquelético<br>Dolor de espalda    | Osalgia<br>Artralgia<br>Dolor torácico musculoesquelético<br>Calambres musculares                                                    |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                       |                                                            | Reducción de la evacuación de orina<br>Disuria                                                                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre<br>Escalofríos | Fatiga<br>Astenia                                          | Inflamación de la mucosa<br>Eritema en el lugar de la perfusión<br>Edema localizado<br>Edema en el lugar de la perfusión<br>Malestar |

Se han notificado reacciones de perfusión agudas que incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión, fatiga, erupción cutánea, urticaria, disnea, dolor de cabeza, prurito y diarrea. La mayoría de estas reacciones son de gravedad de leve a moderadas. Las reacciones de perfusión agudas se producen normalmente durante la primera semana de tratamiento y disminuyen sustancialmente a partir de este momento. Las reacciones de perfusión de grado 3 y 4 son poco frecuentes tras la primera semana de tratamiento.

#### Reacciones adversas en los pacientes previamente tratados con otros medicamentos

Los datos de seguridad obtenidos en pacientes con LLC-B previamente tratados con otros medicamentos se basan en las reacciones adversas recogidas en 149 pacientes incluidos en estudios de un solo grupo de MabCampath (Estudios 1, 2 y 3). Se espera que más del 80 % de los pacientes previamente tratados con otros medicamentos experimenten reacciones adversas; las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia se producen normalmente durante la primera semana de tratamiento.

Las reacciones adversas se exponen por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>                                     | <b>Muy frecuentes</b>                         | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                     | Sepsis<br>Neumonía<br>Herpes simple           | Infección por citomegalovirus<br>Infección por Pneumocystis jiroveci<br>Neumonitis<br>Infección micótica<br>Candidiasis<br>Herpes zóster<br>Absceso<br>Infección de las vías urinarias<br>Sinusitis<br>Bronquitis<br>Infección de las vías respiratorias superiores<br>Faringitis<br>Infección | Infección bacteriana<br>Infección vírica<br>Dermatitis micótica<br>Laringitis<br>Rinitis<br>Onicomycosis                                                                                                               |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Trastorno similar al linfoma                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Granulocitopenia<br>Trombocitopenia<br>Anemia | Neutropenia febril<br>Pancitopenia<br>Leucopenia<br>Linfopenia<br>Púrpura                                                                                                                                                                                                                      | Aplasia de la médula ósea<br>Coagulación intravascular diseminada<br>Anemia hemolítica, disminución de la haptoglobina<br>Depresión de la médula ósea<br>Epistaxis<br>Sangrado gingival<br>Prueba hematológica anormal |
| Trastornos del sistema inmunológico                                             |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Reacción alérgica<br>Reacción anafiláctica grave y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad                                                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                    | Anorexia                                      | Hiponatremia<br>Hipocalcemia<br>Pérdida de peso<br>Deshidratación<br>Sed                                                                                                                                                                                                                       | Hipocalcemia<br>Agravamiento de la diabetes mellitus                                                                                                                                                                   |
| Trastornos psiquiátricos                                                        |                                               | Confusión<br>Ansiedad<br>Depresión<br>Somnolencia<br>Insomnio                                                                                                                                                                                                                                  | Despersonalización<br>Trastorno de la personalidad<br>Alteraciones del pensamiento<br>Impotencia<br>Nerviosismo                                                                                                        |

| <b>Sistema de clasificación por órganos</b>            | <b>Muy frecuentes</b>                             | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                  | <b>Poco frecuentes</b>                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                        | Cefalea                                           | Vértigo<br>Mareo<br>Temblor<br>Parestesia<br>Hipoestesia<br>Hipercinesia<br>Pérdida del gusto                                      | Síncope<br>Marcha anormal<br>Distonía<br>Hiperestesia<br>Neuropatía<br>Alteración del gusto                                                        |
| Trastornos oculares                                    |                                                   | Conjuntivitis                                                                                                                      | Endoftalmitis                                                                                                                                      |
| Trastornos del oído y del laberinto                    |                                                   |                                                                                                                                    | Sordera<br>Tinnitus                                                                                                                                |
| Trastornos cardiacos                                   |                                                   | Palpitaciones<br>Taquicardia                                                                                                       | Parada cardíaca<br>Infarto de miocardio<br>Fibrilación auricular<br>Taquicardia supraventricular<br>Arritmia<br>Bradicardia<br>Anomalías del ECG   |
| Trastornos vasculares                                  | Hipotensión                                       | Hipertensión<br>Vasoespasma<br>Rubefacción facial                                                                                  | Isquemia periférica                                                                                                                                |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Disnea                                            | Hipoxia<br>Hemoptisis<br>Broncoespasmo<br>Tos                                                                                      | Estridor<br>Opresión de garganta<br>Infiltrados pulmonares<br>Derrame pleural<br>Disminución de los ruidos respiratorios<br>Trastorno respiratorio |
| Trastornos gastrointestinales                          | Vómitos<br>Náuseas<br>Diarrea                     | Hemorragia gastrointestinal<br>Estomatitis ulcerosa<br>Estomatitis<br>Dolor abdominal<br>Dispepsia<br>Estreñimiento<br>Flatulencia | Gastroenteritis<br>Ulceración lingual<br>Gingivitis<br>Hipo<br>Eructos<br>Sequedad de boca                                                         |
| Trastornos hepatobiliares                              |                                                   | Anomalía de la función hepática                                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Prurito<br>Urticaria<br>Erupción<br>Hiperhidrosis | Erupción bullosa<br>Erupción eritematosa                                                                                           | Erupción máculo-papular<br>Trastorno cutáneo                                                                                                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                                                   | Artralgia<br>Mialgia<br>Dolor esquelético<br>Dolor de espalda                                                                      | Dolor en las piernas<br>Hipertonía                                                                                                                 |
| Trastornos renales y urinarios                         |                                                   |                                                                                                                                    | Hematuria<br>Incontinencia urinaria<br>Disminución de la diuresis<br>Poliuria<br>Alteración de la función renal                                    |

| Sistema de clasificación por órganos                              | Muy frecuentes                  | Frecuentes                                                                                                                                                                                                    | Poco frecuentes                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Escalofríos<br>Fiebre<br>Fatiga | Dolor de pecho<br>Síntomas pseudogripales<br>Mucositis<br>Edema bucal<br>Edema<br>Astenia<br>Malestar general<br>Sensación de cambio de la temperatura corporal<br>Reacción en el punto de inyección<br>Dolor | Edema pulmonar<br>Edema periférico<br>Edema periorbitario<br>Ulceración de la mucosa<br>Hematomas en el punto de inyección<br>Dermatitis en el punto de inyección<br>Dolor en el punto de inyección |

#### Reacciones adversas observadas durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización

**Reacciones de perfusión:** Se han observado reacciones graves y algunas veces con riesgo de muerte incluyendo broncospasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca grave y parada cardíaca. Tras la administración de MabCampath se han notificado con poca frecuencia reacciones anafilácticas graves y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema. Estos síntomas se pueden aliviar o evitar si se utiliza premedicación y se aumenta gradualmente la dosis (ver sección 4.4).

**Infecciones e infestaciones:** Durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han observado casos de otras infecciones graves y en ocasiones mortales; víricas (p. ej., adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ), bacterianas (incluyendo tuberculosis y micobacteriosis atípicas, nocardiosis), protozoarias (por ejemplo, *Toxoplasma gondii*) y fúngicas (p. ej. mucormicosis rinocerebral), incluyendo las debidas a la reactivación de infecciones latentes. El tratamiento profiláctico antiinfeccioso recomendado parece ser efectivo para reducir el riesgo de NPC e infecciones por herpes zóster (véase la sección 4.4).

Se han notificado casos de trastornos linfoproliferativos asociados a VEB, en algunos casos mortales.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Se han notificado reacciones hemorrágicas graves.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Se ha notificado la aparición de fenómenos autoinmunes graves y a veces mortales que incluyen anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain Barré y su forma crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica). También se ha observado una prueba de Coombs positiva. También se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusiones (Transfusión Associated Graft Versus Host Disease, TAGVHD).

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Se ha comunicado un síndrome de lisis tumoral con resultado de muerte.

**Trastornos del sistema nervioso:** Se ha observado una hemorragia intracraneal con resultado de muerte en pacientes con trombocitopenia.

**Trastornos cardíacos:** En pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos se ha notificado insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección.

## 4.9 Sobredosis

Los pacientes han recibido dosis de hasta 240 mg de MabCampath. La frecuencia de efectos adversos de grado 3 o 4, como fiebre, hipotensión y anemia puede ser más elevada en estos pacientes. No existe un antídoto específico conocido para MabCampath. El tratamiento consiste en interrumpir la administración de MabCampath y en la administración de un tratamiento de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC04.

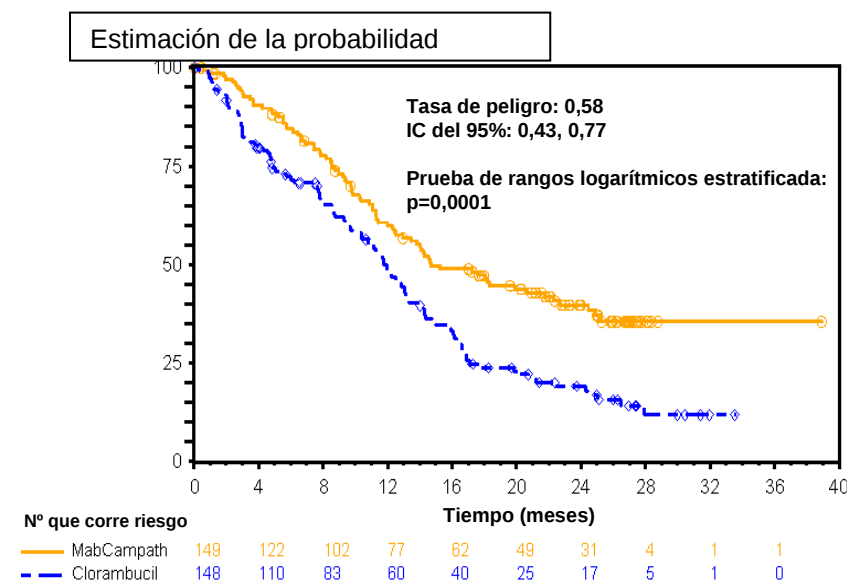
Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido mediante ingeniería genética, específico para una glicoproteína de 21-28 kD de la superficie celular de los linfocitos (CD52), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos de la sangre periférica. Alemtuzumab se generó mediante la inserción de seis regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal IgG2a de la rata en una molécula de inmunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab provoca la lisis de los linfocitos mediante la unión a la CD52, un antígeno altamente expresado, no modulador, que está presente en la superficie de esencialmente todos los linfocitos B y T, así como en los monocitos, los timocitos y los macrófagos. El anticuerpo media la lisis de los linfocitos por medio de la fijación del complemento y de la citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. El antígeno ha sido detectado en un pequeño porcentaje (< 5%) de los granulocitos, pero no se ha detectado en los eritrocitos o en las plaquetas. Alemtuzumab no parece dañar a las células madre hematopoyéticas o a las células progenitoras.

#### Pacientes con LLC-B tratados con MabCampath en primera línea

La seguridad y eficacia de MabCampath se evaluaron en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado, comparativo con pacientes que padecían LLC-B en estadio I-IV de Rai en primera línea (no tratados previamente) que necesitaban tratamiento (Estudio 4). Se demostró que MabCampath era superior al clorambucil como medido por la variable principal de supervivencia libre de progresión (SLP) (ver Figura 1).

Figura 1: Supervivencia libre de progresión en el estudio de primera línea (por grupo de tratamiento)



Las variables secundarias incluyeron las tasas de respuesta completa (RC) y la respuesta global (RC o respuesta parcial) usando los criterios NCIWG de 1996, la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta el tratamiento alternativo y la seguridad de los dos grupos de tratamiento.

#### Resumen de la población de pacientes en primera línea y resultados

|                                                              | Revisión independiente de la tasa de respuesta y la duración |                      |              |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|
|                                                              | MabCampath<br>n=149                                          | Clorambucil<br>n=148 | Valor p      |
| Mediana de edad (años)                                       | 59                                                           | 60                   | No aplicable |
| Enfermedad en estado III/IV de Rai                           | 33,6%                                                        | 33,1%                | No aplicable |
| Tasa de respuesta global                                     | 83,2%                                                        | 55,4%                | <0,0001*     |
| Respuesta completa                                           | 24,2%                                                        | 2,0%                 | <0,0001*     |
| MRD negativo****                                             | 7,4%                                                         | 0,0%                 | 0,0008*      |
| Respuesta parcial                                            | 59,1%                                                        | 53,4%                | No aplicable |
| Duración de la respuesta**, RC o RP (meses)                  | N=124<br>16,2                                                | N=82<br>12,7         | No aplicable |
| Mediana K-M (intervalo de confianza del 95%)                 | (11,5, 23,0)                                                 | (10,2, 14,3)         |              |
| Tiempo transcurrido hasta el tratamiento alternativo (meses) | 23,3                                                         | 14,7                 | 0,0001***    |
| Mediana K-M (intervalo de confianza del 95%)                 | (20,7, 31,0)                                                 | (12,6, 16,8)         |              |

\*Prueba de la ji al cuadrado de Pearson o prueba exacta

\*\* Duración de la mejor respuesta

\*\*\* Prueba de rangos logarítmicos estratificada por grupo de Rai (estadios I-II frente a III-IV)

\*\*\*\* por flujo de 4 colores

#### *Análisis citogenéticos en pacientes con LLC-B en primera línea:*

Se reconoce cada vez más que el perfil citogenético de la LLC-B proporciona información importante sobre el pronóstico y puede predecir la respuesta a determinados tratamientos. De los pacientes en primera línea (n=282) de quienes se disponía de datos citogenéticos basales (FISH) en el Estudio 4, se detectaron aberraciones cromosómicas en el 82%, y se detectó un cariotipo normal en el 18%. Las aberraciones cromosómicas se clasificaron de acuerdo con el modelo jerárquico de Döhner. En los pacientes en primera línea, tratados con MabCampath o con clorambucil en primera línea, hubo 21 pacientes con delección de 17p, 54 pacientes con delección de 11q, 34 pacientes con trisomía 12, 51 pacientes con cariotipo normal y 67 pacientes que únicamente presentaron delección de 13q.

La tasa de respuesta global (TRG) en los pacientes con cualquier delección de 11q (87% frente al 29%;  $p<0,0001$ ) o bien, únicamente con delección de 13q solamente (91% frente al 62%;  $p=0,0087$ ) fue superior en los pacientes tratados con MabCampath, en comparación con los tratados con clorambucil. Se observó una tendencia hacia una TRG mejorada en los pacientes con delección de 17p tratados con MabCampath (64% frente al 20%;  $p=0,0805$ ). Las remisiones completas también fueron superiores en los pacientes que únicamente presentaron delección de 13q tratados con MabCampath (27% frente al 0%;  $p=0,0009$ ). La mediana de la SLP fue superior en los pacientes con delección de 13q solamente tratados con MabCampath (24,4 frente a 13,0 meses;  $p=0,0170$  estratificados según el estadio de Rai). Se observó una tendencia mejorada en la SLP en los pacientes con delección de 17p, trisomía 12 y cariotipo normal que no alcanzó significación debido a que el tamaño de la muestra era pequeño.

#### *Valoración del citomegalovirus (CMV) según la RCP:*

En el ensayo clínico aleatorizado controlado realizado en pacientes tratados en primera línea (Estudio 4), los pacientes del grupo de MabCampath fueron examinados semanalmente con respecto al citomegalovirus (CMV) usando el análisis de la RCP (reacción en cadena de la polimerasa) desde el inicio hasta la finalización del tratamiento, y cada 2 semanas durante los 2 primeros meses después del tratamiento. En este estudio, se notificó una RCP positiva asintomática sólo para el citomegalovirus (CMV) en 77/147 (52,4%) de los pacientes tratados con MabCampath; se notificó una infección sintomática por citomegalovirus (CMV) con menor frecuencia en 23/147 pacientes tratados con MabCampath (16%). En el grupo de MabCampath 36/77 (46,8%) de los pacientes con una RCP asintomática positiva para citomegalovirus (CMV) recibieron una terapia antiviral y en 47/77 (61%) de esos pacientes se interrumpió la terapia con MabCampath. La presencia de una RCP positiva asintomática para citomegalovirus (CMV) o de una infección por citomegalovirus (CMV) positiva en la RCP sintomática durante el tratamiento con MabCampath no tuvo un impacto medible en la supervivencia libre de progresión (SLP).

#### *Pacientes con LLC-B tratados anteriormente con otros medicamentos:*

La determinación de la eficacia de MabCampath se basa en las tasas globales de respuesta y de supervivencia. Los datos disponibles de tres estudios no controlados sobre leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) se resumen en la siguiente tabla:

| Parámetros de eficacia                                                                      | Estudio 1                                                                                                | Estudio 2                                                                                                        | Estudio 3                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de pacientes                                                                         | 93                                                                                                       | 32                                                                                                               | 24                                                                                                                                                  |
| Grupo diagnóstico                                                                           | Pacientes con LLC-B que habían recibido un agente alquilante y en los que había fracasado la fludarabina | Pacientes con LLC-B que no habían respondido o habían recaído tras un tratamiento con quimioterapia convencional | Pacientes con LLC-B (más un caso de leucemia prolinfocítica, LPL) que no habían respondido o que habían recaído tras el tratamiento con fludarabina |
| Mediana de la edad (años)                                                                   | 66                                                                                                       | 57                                                                                                               | 62                                                                                                                                                  |
| Características de la enfermedad (%)                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Estadio Rai III/IV                                                                          | 76                                                                                                       | 72                                                                                                               | 71                                                                                                                                                  |
| Síntomas B                                                                                  | 42                                                                                                       | 31                                                                                                               | 21                                                                                                                                                  |
| Tratamientos previos (%):                                                                   |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Agentes alquilantes                                                                         | 100                                                                                                      | 100                                                                                                              | 92                                                                                                                                                  |
| Fludarabina                                                                                 | 100                                                                                                      | 34                                                                                                               | 100                                                                                                                                                 |
| Número de regímenes previos (intervalo)                                                     | 3 (2-7)                                                                                                  | 3 (1-10)                                                                                                         | 3 (1-8)                                                                                                                                             |
| Régimen de dosificación inicial                                                             | Aumento gradual de la dosis desde 3 a 10 y a 30 mg                                                       | Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg                                                                     | Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg                                                                                                        |
| Régimen de dosificación final                                                               | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                            | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                                    | 30 mg i.v. 3 veces por semana                                                                                                                       |
| Tasa global de respuesta (%) (Intervalo de confianza del 95%)                               | 33 (23-43)                                                                                               | 21 (8-33)                                                                                                        | 29 (11-47)                                                                                                                                          |
| Respuesta completa                                                                          | 2                                                                                                        | 0                                                                                                                | 0                                                                                                                                                   |
| Respuesta parcial                                                                           | 31                                                                                                       | 21                                                                                                               | 29                                                                                                                                                  |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)             | 7 (5 - 8)                                                                                                | 7 (5 - 23)                                                                                                       | 11 (6 - 19)                                                                                                                                         |
| Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)              | 2 (1-2)                                                                                                  | 4 (1-5)                                                                                                          | 4 (2-4)                                                                                                                                             |
| Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (meses) (Intervalo de confianza del 95%) | 4 (3-5)                                                                                                  | 5 (3-7)                                                                                                          | 7 (3-9)                                                                                                                                             |
| Supervivencia (meses) (Intervalo de confianza del 95%)                                      |                                                                                                          |                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| Todos los pacientes                                                                         | 16 (12-22)                                                                                               | 26 (12-44)                                                                                                       | 28 (7-33)                                                                                                                                           |
| Respondedores                                                                               | 33 (26-NA)                                                                                               | 44 (28-NA)                                                                                                       | 36 (19-NA)                                                                                                                                          |

NA = no alcanzado.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética se determinó en pacientes con una leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) no tratados previamente con MabCampath y en los que había fracasado un tratamiento previo con análogos de las purinas. Se administró MabCampath en forma de perfusión intravenosa de 2 horas de duración, a la pauta de dosificación recomendada, comenzando con una dosis de 3 mg y aumentándola hasta 30 mg, 3 veces por semana, durante un período de hasta 12 semanas. La farmacocinética de MabCampath siguió un modelo bicompartimental, y mostró una cinética de eliminación no lineal. Tras la última dosis de 30 mg, la mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,15 l/kg (intervalo: 0,1-0,4 l/kg), hecho que indicaba que la distribución se efectuaba principalmente hacia los compartimientos del líquido extracelular y plasmático. El aclaramiento sistémico disminuyó con la administración repetida, debido a una reducción del aclaramiento mediado por receptor (es

decir, a la pérdida de receptores CD52 en la periferia). Con la administración repetida y el aumento consiguiente de la concentración plasmática, la tasa de eliminación se aproximó a una cinética de orden cero. De este modo, la vida media fue de 8 horas (intervalo: 2-32 horas) después de la primera dosis de 30 mg, y fue de 6 días (intervalo: 1-14 días) después de la última dosis de 30 mg. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzaron después de aproximadamente 6 semanas de administración. No se observó una diferencia aparente en la farmacocinética entre hombres y mujeres, ni se observó tampoco un efecto aparente de la edad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación preclínica de alemtuzumab en animales se ha limitado al mono *Cynomolgus* debido a la falta de expresión del antígeno CD52 en las especies no primates.

En esta especie, la linfopenia fue el efecto adverso relacionado con el tratamiento que se observó con mayor frecuencia. En los estudios a dosis repetidas se observó un ligero efecto acumulativo en el grado de depleción de linfocitos, cuando se compararon con los estudios sobre dosis únicas. La depleción de linfocitos revirtió rápidamente tras la interrupción de la administración del medicamento. Se observó una neutropenia reversible tras la administración intravenosa o subcutánea diaria mantenida durante 30 días, pero no tras la administración de dosis aisladas o la administración diaria mantenida durante 14 días. Los resultados histopatológicos de las muestras de médula ósea no mostraron cambios importantes atribuibles al tratamiento. Las dosis intravenosas aisladas de 10 y 30 mg/kg provocaron una hipotensión moderada o grave, dependiente de la dosis, que se acompañaba de una ligera taquicardia.

Se ha observado la fijación del Fab de MabCampath en los tejidos linfoides y en el sistema fagocítico mononuclear. También se ha observado una fijación significativa del Fab en el tracto reproductor del varón (epidídimo, espermatozoides, vesículas seminales) y en la piel.

En los estudios sobre toxicidad anteriormente descritos, ningún otro signo proporciona información de importancia significativa para el uso clínico.

No se han realizado estudios a corto o a largo plazo con MabCampath en animales para evaluar su potencial mutágeno o carcinógeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato disódico  
Polisorbato 80  
Cloruro potásico  
Dihidrógeno fosfato de potasio  
Cloruro sódico  
Fosfato sódico dibásico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

No existen incompatibilidades conocidas con otros medicamentos. Sin embargo, no se deben añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni tampoco perfundir simultáneamente varios medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

### 6.3 Período de validez

*Vial sin abrir:* 3 años.

*Solución reconstituida:* MabCampath no contiene ningún conservante con poder antimicrobiano. MabCampath debe utilizarse en las primeras 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Las soluciones se pueden almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera. Este periodo de validez sólo se puede aceptar si la preparación de la solución se lleva a cabo bajo condiciones asépticas estrictas y la solución se protege de la luz.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver la sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I, cerrado con un tapón de goma, que contiene 1 ml de concentrado.

Tamaño del envase: embalaje con 3 viales.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido del vial debe examinarse visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta coloración, la ampolla no debe utilizarse.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda la utilización de técnicas asépticas durante la preparación de MabCampath para perfusión intravenosa. Asimismo, se recomienda proteger de la luz la solución diluida para perfusión y administrarla dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Para preparar la solución, se debe añadir la cantidad necesaria del concentrado (contenido del vial) en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%) o solución de glucosa para perfusión al 5%. Se debe invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se debe añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente varios medicamentos a través de la misma línea intravenosa (ver sección 4.5).

Se debe tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura del vial u otro vertido accidental. Las mujeres que están embarazadas o que planeen quedarse embarazadas no deben manipular MabCampath.

Se deben seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación. Cualquier vertido o material residual debe eliminarse por incineración.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/193/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 06/07/2001

Fecha de la última renovación: 10/07/2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Genzyme Flanders bvba  
Cipalstraat 8  
2440 Geel  
Bélgica

Nombre y dirección del fabricante responsables de la liberación de los lotes

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

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

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
D-13342 Berlín  
Alemania

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El titular de la autorización de comercialización acordará los detalles de un folleto educativo con las Autoridades Competentes Nacionales.

El titular de la autorización de comercialización se asegurará de que todos los médicos que prescriban MabCampath reciban un paquete informativo para profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Folleto informativo
- Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP), prospecto y etiquetado

### **Puntos clave a incluir en el folleto informativo**

- El riesgo de infecciones oportunistas, en particular la viremia del citomegalovirus (CMV)
- Recomendación de evitar la inmunización con vacunas atenuadas durante al menos 12 meses después de finalizar el tratamiento con MabCampath
- El riesgo de reacciones de la perfusión
  - La necesidad de administrar premedicación
  - Que el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo medidas para la reanimación, deben estar disponibles durante la administración
  - Que el mayor riesgo de que se produzcan reacciones de la perfusión se produce durante la primera semana de terapia
  - Que si la reacción es moderada o grave, la dosificación debe mantenerse en mismo nivel (es decir sin aumento de la dosis) hasta que cada dosis sea bien tolerada
  - Que si la terapia se interrumpe durante más de 7 días, MabCampath debe reinstaurarse con un aumento gradual de la dosis

### **• OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización seguirá presentando informes actualizados y periódicos de seguridad cada año, salvo que se el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) especifique lo contrario:

#### **Plan de Gestión de Riesgos**

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 3.3 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ESTUCHE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Alemtuzumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml de concentrado contiene 10 mg de alemtuzumab.  
Cada ampolla contiene 30 mg de alemtuzumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Otros componentes:

Edetato disódico, polisorbato 80, cloruro potásico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
3 ampollas de 3 ml  
30 mg/3 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Lea el prospecto para consultar el período de validez del producto reconstituido.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

|                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Cualquier porción derramada o sobrante del producto debe eliminarse por incineración.

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Titular de la autorización de comercialización:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------|

EU/1/01/193/001

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NÚMERO DE LOTE</b> |
|---------------------------|

Lote:

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

Medicamento sujeto a prescripción médica.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b> |
|---------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b> |
|-----------------------------------|

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**AMPOLLA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Alemtuzumab  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 mg/3 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ESTUCHE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Alemtuzumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un ml de concentrado contiene 30 mg de alemtuzumab.  
Cada vial contiene 30 mg de alemtuzumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Otros componentes:

Edetato disódico, polisorbato 80, cloruro potásico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
3 viales de 1 ml  
30 mg/ ml

**5. FORMA VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Lea el prospecto para consultar el período de validez del producto reconstituido.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

|                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Cualquier porción derramada o sobrante del producto debe eliminarse por incineración

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Titular de la autorización de comercialización:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|----------------------------------------------------------|

EU/1/01/193/002

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NÚMERO DE LOTE</b> |
|---------------------------|

Lote:

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b> |
|--------------------------------------------------|

Medicamento sujeto a prescripción médica

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b> |
|---------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b> |
|-----------------------------------|

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
Alemtuzumab  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 mg/ml

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión Alemtuzumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es MabCampath y para qué se utiliza
2. Antes de usar MabCampath
3. Cómo usar MabCampath
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MabCampath
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES MABCAMPATH Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

MabCampath se utiliza para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), un cáncer que afecta a los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco). Se emplea en pacientes en los que las combinaciones terapéuticas que incluyen fludarabina (otro medicamento utilizado en la leucemia) no son adecuadas.

El principio activo de MabCampath, alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal. Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo (un tipo de proteína) que ha sido diseñado para reconocer y unirse a una estructura específica (llamada antígeno) que se encuentra en ciertas células del organismo. En la LLC se producen demasiados linfocitos. Alemtuzumab se ha diseñado para unirse a una glucoproteína (una proteína que está recubierta de moléculas de azúcar) que se encuentra en la superficie de los linfocitos. Como consecuencia de esta unión, los linfocitos mueren y esto ayuda a controlar la LLC.

#### **2. ANTES DE USAR MABCAMPATH**

##### **No use MabCampath:**

- si es alérgico al alemtuzumab, a las proteínas de origen similar, o a cualquier otro componente de MabCampath (ver sección 6 “Información adicional”). Su médico le informará adecuadamente
- si padece una infección
- si está infectado por el VIH (SIDA)
- si tiene un segundo proceso canceroso
- si está embarazada (ver también “Embarazo”)

##### **Tenga especial cuidado con MabCampath:**

Cuando **reciba** MabCampath **por primera vez**, puede presentar efectos adversos poco después de recibir las primeras perfusiones (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Estos efectos se reducirán progresivamente mientras continúe el tratamiento.

## Puede que también le administren

- **medicamentos esteroideos, antihistamínicos o analgésicos** (tratamiento para la fiebre) para ayudar a reducir los posibles efectos adversos.

No se aumentará la dosis de MabCampath hasta que los efectos adversos se reduzcan.

El tratamiento con MabCampath puede reducir su resistencia natural a las infecciones

- Puede que le administren **antibióticos** y **antivirales** para proporcionarle una protección extra.

El médico le examinará para comprobar si presenta los síntomas de un determinado tipo de infección vírica llamada citomegalovirus (CMV) durante su tratamiento con MabCampath y durante al menos 2 meses después de finalizar el tratamiento.

## Su médico le vigilará cuidadosamente si

- tiene una **enfermedad del corazón** o sufre **dolores en el pecho** y/o si está tomando medicamentos para reducir la **presión sanguínea alta**, ya que MabCampath puede empeorar estos problemas.  
Los pacientes con estas enfermedades pueden tener mayor riesgo de sufrir un ataque de corazón.
- le han administrado anteriormente **quimioterapia** u **otros medicamentos** que tengan un alto riesgo de provocar daños al corazón. Mientras se encuentre en tratamiento con MabCampath, es posible que su médico necesite controlar su función cardíaca (electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca, peso corporal)
- si por tomar MabCampath tiene otros efectos adversos, los más frecuentes que puede padecer son trastornos o alteraciones de la sangre. Su médico controlará cuidadosamente los efectos del tratamiento y su evolución examinándole y haciéndole análisis de sangre periódicamente.
- tiene más de 65 años de edad, ya que usted puede tolerar la medicación peor que otros pacientes.

Puede sufrir una **reacción alérgica o de hipersensibilidad** (especialmente a la proteína que contiene MabCampath) mientras le estén administrando (perfundiendo) la solución de MabCampath. Si esto sucede, su médico le tratará adecuadamente.

Debido al riesgo potencial de muerte por la **transfusión** de hemoderivados cuando se sigue tratamiento con MabCampath, es recomendable que hable con su médico en relación con la **irradiación de hemoderivados** antes de recibir la transfusión. Debe informar a su médico si experimenta síntomas anormales tras una transfusión.

No se recomienda administrar MabCampath a niños menores de 17 años o en pacientes con enfermedades de riñón o de hígado.

## Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, **no** deben administrarle MabCampath durante las 3 semanas posteriores a la administración de cualquier **otro medicamento para el tratamiento del cáncer**.

Además, no debe vacunarse con vacunas víricas vivas ni durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 12 meses después de haber terminado el tratamiento. Consulte con su médico antes de recibir cualquier tipo de vacuna.

## Embarazo

No se debe administrar MabCampath a pacientes embarazadas, por tanto si:

- está embarazada o sospecha que puede estarlo, debe comunicárselo inmediatamente a su médico.
- es una mujer o un hombre en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tiempo que dure el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

## Lactancia

Debe interrumpir el periodo de lactancia en el momento en el que comience el tratamiento y no debe iniciar de nuevo la lactancia hasta al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento y de haber consultado este tema con su médico.

## Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de MabCampath sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, debe tener precaución ya que se han dado casos de confusión y somnolencia. Debe consultar este tema con su médico.

## 3. CÓMO USAR MABCAMPATH

MabCampath se le administrará en una de sus venas a través de un gotero (ver también “Información destinada a médicos y profesionales sanitarios”).

Cada vez que le tengan que administrar MabCampath, tardará aproximadamente 2 horas en que la solución penetre en su sangre.

El tratamiento con MabCampath puede durar hasta **12 semanas**, dependiendo de su evolución.

**Durante la primera semana**, su médico aumentará la dosis de MabCampath lentamente para reducir las posibilidades de que tenga efectos adversos y para permitir que su cuerpo tolere mejor la administración de MabCampath.

Si usted presenta efectos adversos con las primeras dosis, puede que le sigan administrando las dosis iniciales más bajas hasta que los efectos desaparezcan o disminuyan. El médico le controlará cuidadosamente y decidirá las dosis adecuadas de MabCampath que se le van a administrar durante todo el periodo de tratamiento.

### Si le administran más MabCampath del que debieran

Su médico le tratará según sea necesario, en caso de que presente cualquier efecto adverso.

## 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MabCampath puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Puede que su médico le prescriba otros medicamentos o cambie la dosis de medicamento que está recibiendo para reducir la posibilidad de que se produzca cualquier efecto adverso (ver sección 2 “Tenga especial cuidado”).**

**Se han producido efectos adversos graves** con resultado de muerte, incluyendo dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones, sensación extrema de ahogo, desmayos, ataque al corazón,

niveles bajos de glóbulos rojos y de plaquetas, infecciones, sangrado en el cerebro (hemorragia intracraneal). Las enfermedades relacionadas con un sistema inmunológico hiperactivo en las cuales, el sistema inmunológico ataca al propio cuerpo, puede llevar a reducir los glóbulos rojos, las plaquetas y/o los glóbulos blancos, y alteraciones de los nervios que transmiten el impulso nervioso, lo que también puede resultar mortal. **Si nota alguno de estos efectos adversos, comuníquese a su médico inmediatamente.**

Además, se han observado indicios de la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos (prueba de Coombs).

**Efectos adversos muy frecuentes** (observados en más de 1 de cada 10 pacientes tratados en ensayos clínicos):

**Por lo general, uno o más de uno de los síntomas descritos a continuación aparecen durante la primera semana de tratamiento.**

- Fiebre, temblores/escalofríos, sudoración, náuseas (sensación de mareo), vómitos, tensión arterial baja, disminución del número de glóbulos rojos/blancos, infecciones incluyendo neumonía y infección en la sangre (septicemia), irritación y/o formación de ampollas en la boca, disminución del número de plaquetas en la sangre, cansancio, erupción cutánea, picor, lesiones en la piel hinchadas y de color rojo, dificultad para respirar, dolor de cabeza, diarrea y pérdida de apetito.

Normalmente, son sólo de intensidad leve o moderada y disminuyen gradualmente durante el tratamiento.

**Efectos adversos frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados en ensayos clínicos)

- tensión arterial alta, frecuencia cardíaca rápida o lenta, sensación de taquicardia (palpitaciones), espasmo de los vasos sanguíneos
- enrojecimiento de la cara (sofocos), hematomas en la piel (moratones)
- alteración del gusto
- pérdida de la sensación del tacto
- mareos, desmayos, vértigo, temblor o movimientos inseguros, inquietud
- inflamación de los ojos (p. ej., conjuntivitis)
- hormigueo o sensación de quemazón en la piel
- alteraciones de la función del hígado, estreñimiento, indigestión, aumento de los gases en el abdomen
- inflamación, irritación y/u opresión de los pulmones, la garganta y/o los senos, reducción de la cantidad de oxígeno que llega a los órganos del cuerpo, tos, expectoración (tos) con sangre
- Hemorragias abdominales (por ejemplo, en el estómago y el intestino)
- Reacciones en el lugar de la inyección incluyendo enrojecimiento, hinchazón, dolor, moratones, inflamación
- sensación general de malestar, debilidad, dolor en varias partes del cuerpo (músculos, espalda, pecho, huesos, articulaciones, estómago e intestinos)
- pérdida de peso, deshidratación, sed, hinchazón en la parte inferior de las piernas, sensación de cambio de la temperatura corporal, disminución de los niveles de calcio o de sodio en sangre
- síntomas similares a la gripe
- abscesos, enrojecimiento de la piel o reacciones alérgicas en la piel, ampollas en la piel
- confusión, ansiedad, depresión, insomnio

**Efectos adversos poco frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes tratados en ensayos clínicos):

- trastornos de la médula ósea
- trastornos del corazón (paro cardíaco, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, frecuencia cardíaca irregular)

- trastornos de la sangre (alteraciones de la coagulación, disminución de las proteínas, niveles bajos de potasio)
- nivel alto de azúcar en sangre, empeoramiento de la diabetes
- hemorragias e inflamación de las encías, ampollas en la lengua, sangrados nasales
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad para respirar, ruido ronco al respirar, secreción nasal (moqueo), hallazgos anormales en los pulmones, trastornos de los ganglios linfáticos
- nerviosismo, alteraciones del pensamiento
- hinchazón alrededor de los ojos
- ruidos en los oídos, sordera
- hipo, eructos
- ronquera
- mal funcionamiento de los riñones
- parálisis del intestino delgado
- impotencia
- trastornos del equilibrio, aumento del tono muscular
- aumento anormal o alteración de la sensibilidad al tacto
- sensación o movimiento anormal
- dolor al orinar, disminución del flujo de orina, aumento de la frecuencia de orinar, sangre en la orina, incontinencia
- Síndrome de lisis tumoral (trastorno metabólico que puede comenzar con dolores en el costado y con presencia de sangre en la orina)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE MABCAMPATH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

MabCampath no debe utilizarse después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el embalaje exterior y en la etiqueta de la ampolla. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original, para protegerlo de la luz.

MabCampath debe utilizarse en las 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Durante ese tiempo, la solución se puede almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera.

No utilice MabCampath si observa signos de partículas o decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de MabCampath

El principio **activo** es alemtuzumab.

Un ml de concentrado contiene 10 mg de alemtuzumab. Cada ampolla contiene 30 mg de

alemtuzumab.

Los **demás** componentes son edetato disódico, polisorbato 80, cloruro potásico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

MabCampath es un concentrado para solución para perfusión que se presenta en una ampolla de vidrio.

Cada envase de MabCampath contiene 3 ampollas.

### **Titular de la Autorización de Comercialización**

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

### **Fabricante**

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlín, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Medicamento con autorización anulada

**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. Képviselő  
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

#### **Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

#### **La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:**

Durante la primera semana, el Día 1 se administran 3 mg de MabCampath, a continuación, el Día 2 se administran 10 mg y, posteriormente, el Día 3 se administran 30 mg, en función de la tolerabilidad. El tratamiento con MabCampath continuará con la administración de 30 mg al día, tres veces por semana en días alternos, hasta 12 semanas.

El contenido de la ampolla debe examinarse visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta coloración, la ampolla no debe utilizarse.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda la utilización de técnicas asépticas durante la preparación de MabCampath para perfusión intravenosa. Asimismo, se

recomienda proteger de la luz la solución diluida para perfusión y administrarla dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Para preparar la solución, se debe añadir la cantidad necesaria del concentrado (contenido de la ampolla) en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%) o una solución de glucosa para perfusión al 5%, mediante un filtro estéril, con baja fijación de proteínas, sin fibra y de 5 µm. Se debe invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se debe añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente varios medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Se debe tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura de la ampolla u otro vertido accidental. Las mujeres que están embarazadas o que planeen quedarse embarazadas no deben manipular MabCampath.

Se deben seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de MabCampath. Cualquier vertido o material residual debe eliminarse por incineración.

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión Alemtuzumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es MabCampath y para qué se utiliza
2. Antes de usar MabCampath
3. Cómo usar MabCampath
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MabCampath
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES MABCAMPATH Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

MabCampath se utiliza para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), un cáncer que afecta a los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco). Se emplea en pacientes en los que las combinaciones terapéuticas que incluyen fludarabina (otro medicamento utilizado en la leucemia) no son adecuadas.

El principio activo de MabCampath, alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal. Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo (un tipo de proteína) que ha sido diseñado para reconocer y unirse a una estructura específica (llamada antígeno) que se encuentra en ciertas células del organismo. En la LLC se producen demasiados linfocitos. Alemtuzumab se ha diseñado para unirse a una glucoproteína (una proteína que está recubierta de moléculas de azúcar) que se encuentra en la superficie de los linfocitos. Como consecuencia de esta unión, los linfocitos mueren y esto ayuda a controlar la LLC.

#### **2. ANTES DE USAR MABCAMPATH**

##### **No use MabCampath:**

- si es alérgico al alemtuzumab o a las proteínas de origen similar, o a cualquier otro componente de MabCampath (ver sección 6 “Información adicional”). Su médico le informará adecuadamente
- si padece una infección
- si está infectado por el VIH (SIDA)
- si tiene un segundo proceso canceroso
- si está embarazada (ver también “Embarazo”).

##### **Tenga especial cuidado con MabCampath:**

Cuando **reciba** MabCampath **por primera vez**, puede presentar efectos adversos poco después de recibir las primeras perfusiones (véase la Sección 4 “Posibles efectos adversos”). Estos efectos se reducirán progresivamente mientras continúe el tratamiento.

## Puede que también le administren

- **medicamentos esteroideos, antihistamínicos o analgésicos** (tratamiento para la fiebre) para ayudar a reducir algunos de estos efectos adversos.

No se aumentará la dosis de MabCampath hasta que los efectos adversos se reduzcan.

El tratamiento con MabCampath puede reducir su resistencia natural a las infecciones

- Puede que le administren **antibióticos** y **antivirales** para proporcionarle una protección extra.

El médico le examinará para comprobar si presenta síntomas de un determinado tipo de infección vírica llamada citomegalovirus (CMV) durante su tratamiento con MabCampath y durante al menos 2 meses después de finalizar el tratamiento.

## Su médico le vigilará cuidadosamente si

- tiene una **enfermedad del corazón** o sufre **dolores en el pecho** y/o si está tomando medicamentos para reducir la **presión sanguínea alta**, ya que MabCampath puede empeorar estos problemas.  
Los pacientes con estas enfermedades pueden tener mayor riesgo de sufrir un ataque de corazón.
- le han administrado anteriormente **quimioterapia** u **otros medicamentos** que tengan un alto riesgo de provocar daño al corazón. Mientras se encuentre en tratamiento con MabCampath, es posible que su médico necesite controlar su función cardíaca (electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca, peso corporal)
- Si por tomar MabCampath tiene otros efectos adversos, los más frecuentes que puede padecer son trastornos o alteraciones de la sangre. Su médico controlará cuidadosamente los efectos del tratamiento y su evolución examinándole y haciéndole análisis de sangre periódicamente
- tiene más de 65 años de edad, ya que usted puede tolerar la medicación peor que otros pacientes.

Puede sufrir una **reacción alérgica o de hipersensibilidad** (especialmente a la proteína que contiene MabCampath) mientras le estén administrando (profundizando) la solución de MabCampath. Si esto sucede, su médico le tratará adecuadamente.

Debido al riesgo potencial de muerte por **transfusión** de hemoderivados cuando se sigue tratamiento con MabCampath, es recomendable que hable con su médico en relación con la **irradiación de hemoderivados** antes de recibir la transfusión. Debe informar a su médico si experimenta síntomas anormales tras una transfusión.

No se recomienda administrar MabCampath a niños menores de 17 años o en pacientes con enfermedades de riñón o de hígado.

## Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, **no** deben administrarle MabCampath durante las 3 semanas posteriores a la administración de cualquier **otro medicamento para el tratamiento del cáncer**.

Además, no debe vacunarse con vacunas víricas vivas ni durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 12 meses después de haber terminado el tratamiento. Consulte con su médico antes de recibir cualquier tipo de vacuna.

## Embarazo

No se debe administrar MabCampath a pacientes embarazadas, por tanto si:

- está embarazada o sospecha que puede estarlo, debe comunicárselo inmediatamente a su médico.
- es una mujer o un hombre en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

## Lactancia

Debe interrumpir el periodo de lactancia en el momento en el que comience el tratamiento y no debe iniciar de nuevo la lactancia hasta al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento y de haber consultado este tema con su médico.

## Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de MabCampath sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, debe tener precaución ya que se han dado casos de confusión y somnolencia. Debe consultar este tema con su médico.

## 3. CÓMO USAR MABCAMPATH

MabCampath se le administrará en una de sus venas a través de un gotero (ver también “Información destinada a médicos o profesionales sanitarios”).

Cada vez que le tengan que administrar MabCampath, tardará aproximadamente 2 horas en que la solución penetre en su sangre.

El tratamiento con MabCampath puede durar hasta **12 semanas**, dependiendo de su evolución.

**Durante la primera semana**, su médico aumentará la dosis de MabCampath lentamente para reducir las posibilidades de que tenga efectos adversos y para permitir que su cuerpo tolere mejor la administración de MabCampath.

Si usted presenta efectos adversos con las primeras dosis, puede que le sigan administrando las dosis iniciales más bajas hasta que los efectos desaparezcan o disminuyan. El médico le controlará cuidadosamente y decidirá las dosis adecuadas de MabCampath que se le van a administrar durante todo el período de tratamiento.

**Si le administran más MabCampath del que debieran:**

Su médico le tratará según sea necesario, en caso de que presente cualquier efecto adverso.

## 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MabCampath puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Puede que su médico le prescriba otros medicamentos o cambie la dosis de medicamento que está recibiendo para reducir la posibilidad de que se produzca cualquier efecto adverso (ver sección 2 “Tenga especial cuidado”).**

**Se han producido efectos adversos graves** con resultado de muerte, incluyendo dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones, sensación extrema de ahogo, desmayos, ataque al corazón,

niveles bajos de glóbulos rojos y de plaquetas, infecciones, sangrado en el cerebro (hemorragia intracraneal). Las enfermedades relacionadas con un sistema inmunológico hiperactivo en las cuales, el sistema inmunológico ataca al propio cuerpo, puede llevar a reducir los glóbulos rojos, las plaquetas y/o los glóbulos blancos, y alteraciones de los nervios que transmiten el impulso nervioso, lo que también puede resultar mortal. **Si nota alguno de estos efectos adversos, comuníquese a su médico inmediatamente.**

Además, se han observado indicios de la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos (prueba de Coombs).

**Efectos adversos muy frecuentes** (observados en más de 1 de cada 10 pacientes tratados en ensayos clínicos):

**Por lo general, uno o más de los síntomas descritos a continuación aparecen durante la primera semana de tratamiento.**

- Fiebre, temblores/escalofríos, sudación, náuseas (sensación de mareo), vómitos, tensión arterial baja, disminución del número de glóbulos rojos/blancos, infecciones incluyendo neumonía y infección de la sangre (septicemia), irritación y/o formación de ampollas en la boca, disminución del número de plaquetas en la sangre, cansancio, erupción cutánea, picor, lesiones en la piel hinchadas y de color rojo, dificultad para respirar, dolor de cabeza, diarrea y pérdida de apetito.

Normalmente son sólo de intensidad leve o moderada y disminuyen gradualmente durante el curso del tratamiento.

**Efectos adversos frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes tratados en ensayos clínicos):

- tensión arterial alta, frecuencia rápida o lenta, sensación de taquicardia (palpitaciones), espasmo de los vasos sanguíneos
- enrojecimiento de la cara (sofocos), hematomas en la piel (moratones)
- alteración del gusto
- pérdida de la sensación del tacto
- mareos, desmayos, vértigo, temblor o movimientos inseguros, inquietud
- inflamación de los ojos (p. ej., conjuntivitis)
- hormigueo o sensación de quemazón en la piel
- alteraciones de la función del hígado, estreñimiento, indigestión, aumento de los gases en el abdomen
- inflamación, irritación y/u opresión de los pulmones, la garganta y/o los senos, reducción de la cantidad de oxígeno que llega a los órganos del cuerpo, tos, expectoración (tos) con sangre
- hemorragias abdominales (por ejemplo, en el estómago y el intestino)
- reacciones en el lugar de la inyección incluyendo enrojecimiento, hinchazón, dolor, moratones, inflamación
- sensación general de malestar, debilidad, dolor en varias partes del cuerpo (músculos, espalda, pecho, huesos, articulaciones, estómago e intestinos)
- pérdida de peso, deshidratación, sed, hinchazón en la parte inferior de las piernas, sensación de cambio de la temperatura corporal, disminución de los niveles de calcio o de sodio en sangre
- síntomas similares a la gripe
- abscesos, enrojecimiento de la piel o reacciones alérgicas en la piel, ampollas en la piel
- confusión, ansiedad, depresión, insomnio

**Efectos adversos poco frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes tratados en ensayos clínicos):

- trastornos de la médula ósea
- trastornos del corazón (paro cardíaco, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, frecuencia cardíaca irregular)

- trastornos de la sangre (alteraciones de la coagulación, disminución de las proteínas, niveles bajos de potasio)
- nivel alto de azúcar en sangre, empeoramiento de la diabetes
- hemorragias e inflamación de las encías, ampollas en la lengua, sangrados nasales
- acumulación de líquido en los pulmones, dificultad para respirar, ruido ronco al respirar, secreción nasal (moqueo), hallazgos anormales en los pulmones, trastornos de los ganglios linfáticos
- nerviosismo, alteraciones del pensamiento
- hinchazón alrededor de los ojos
- ruidos en los oídos, sordera
- hipo, eructos
- ronquera
- mal funcionamiento de los riñones
- parálisis del intestino delgado
- impotencia
- trastornos del equilibrio, aumento del tono muscular
- aumento anormal o alteración de la sensibilidad al tacto
- sensación o movimiento anormal
- dolor al orinar, disminución del flujo de orina, aumento de la frecuencia de orinar, sangre en la orina, incontinencia
- Síndrome de lisis tumoral (trastorno metabólico que puede comenzar con dolores en el costado y con presencia de sangre en la orina)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE MABCAMPATH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

MabCampath no debe utilizarse después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el embalaje exterior y en la etiqueta del vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original, para protegerlo de la luz.

MabCampath debe utilizarse en las 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Durante ese tiempo, la solución se puede almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera.

No utilice MabCampath si observa signos de partículas o decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de MabCampath

El principio **activo** es alemtuzumab.

Un ml contiene 30 mg de alemtuzumab. Cada vial contiene 30 mg de alemtuzumab.

Los **demás** componentes son edetato disódico, polisorbato 80, cloruro potásico, dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico y agua para preparaciones inyectables.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

MabCampath es un concentrado para solución para perfusión que está en un vial de vidrio.

Cada envase de MabCampath contiene 3 viales.

#### **Titular de la Autorización de Comercialización**

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

#### **Fabricante**

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlín, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Medicamento con autorización anulada

**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. Képviselő  
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

#### **Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

#### **La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:**

Durante la primera semana, el Día 1 se administran 3 mg de MabCampath, a continuación, el Día 2 se administran 10 mg y, posteriormente, el Día 3 se administran 30 mg, en función de la tolerabilidad. El tratamiento con MabCampath continuará con la administración de 30 mg al día, tres veces por semana en días alternos, hasta 12 semanas.

El contenido del vial debe examinarse visualmente antes de cada administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si el concentrado contiene partículas o presenta coloración, el vial no debe utilizarse.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda la utilización de técnicas asépticas durante la preparación de MabCampath para perfusión intravenosa. Asimismo, se

recomienda proteger de la luz la solución diluida para perfusión y administrarla dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Para preparar la solución, se debe añadir la cantidad necesaria del concentrado (contenido de la ampolla) en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%) o una solución de glucosa para perfusión al 5%, mediante un filtro estéril, con baja fijación de proteínas, sin fibra y de 5 µm. Se debe invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se debe añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente varios medicamentos a través de la misma línea intravenosa.

Se debe tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura de la ampolla u otro vertido accidental. Las mujeres que están embarazadas o que planeen quedarse embarazadas no deben manipular MabCampath.

Se deben seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de MabCampath. Cualquier vertido o material residual debe eliminarse por incineración.

Medicamento con autorización anulada