

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabCampath, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 10 mg alemtuzumabi.

Iga ampull sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

Alemtuzumab on geenitehnoloogia teel inimesele omaseks muudetud IgG 1 κ -monoklonaalne antikeha, mis on spetsiifiline 21-28 kD lümfotsüüdi raku pinna glükoproteiinile (CD52). Antikeha toodetakse imetaja raku (Hiina hamstri munasari) suspensioonikultuuris toitekeskkonda kasutades.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Värvitu kuni kergelt kollakas kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MabCampath on näidustatud B-rakulise kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (B-KLL) raviks patsientidel, kellele kombineeritud keemiaravi fludarabiiniga ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MabCampath'i peab manustama vähiravis kogenud arsti järelvalve all.

Annustamine

Esimese ravinädala jooksul tuleb MabCampath'it manustada suurenevates annustes: 1. päeval 3 mg, 2. päeval 10 mg ning 3. päeval 30 mg, eeldades, et neid annuseid talutakse hästi. Seejärel on soovituslikuks annuseks 30 mg ööpäevas, mida manustatakse 3 korda nädalas, ülepäeviti, maksimaalselt kuni 12 nädalat.

Enamikul patsientidest saab annuse tõsta 30 mg-ni 3...7 päeva jooksul. Kui 3 mg või 10 mg annuste korral esineb ägedaid ja raskeid kõrvaltoimeid nagu vererõhulangus, lihasjäikus, palavik, õhupuudus, külmavärinad, lööbed ja bronhospasm (mõned neist võivad olla põhjustatud tsütokiinide vabanemisest), tuleb enne annuse järgmisele astmele tõstmist sama annust korrata niikaua kuni on saavutatud hea taluvus (vt lõik 4.4).

Esmast ravi saavatel patsientidel oli ravi kestuse mediaan 11,7 nädalat ning eelnevalt ravi saanud patsientidel oli see 9,0 nädalat.

Kui patsiendil on täidetud kõik täielikule ravivastusele viitavad laboratoorsed ja kliinilised kriteeriumid, tuleb ravi MabCampath'iga lõpetada ning patsienti jälgida. Kui patsiendi seisund paraneb (nt tal ilmneb osaline ravivastus või haiguse stabiliseerumine) ja see jääb vähemalt 4 nädalaks püsima ilma edasise paranemiseta, siis tuleb ravi MabCampath'iga lõpetada ning patsienti jälgida. Haiguse progresseerumise korral tuleb ravi lõpetada.

Kaasuv ravi

Premedikatsioon

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni suukaudsete või intravenoossete steroididega, sobiva antihistamiinikumi ja analgeetikumiga 30...60 minutit enne igat MabCampath'i infusiooni annuse eskalatsiooni ajal ja hiljem kliiniliste näidustuste olemasolul (vt lõik 4.4).

Profülaktilised antibiootikumid

Antibakteriaalseid ja viirusevastaseid ravimeid tuleb manustada rutiinselt kõikidele patsientidele ravi jooksul ning pärast seda (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamise juhised

Arvestades MabCampath'i toimetehhanismi, puuduvad soovitusel annuse muutmiseks raske lümfoopeenia puhul.

Raske infektsiooni või hematoloogilise toksilisuse korral tuleb MabCampath'i manustamine katkestada ajani, mil olukord on lahenenud. Ravi MabCampath'iga soovitatatakse katkestada patsientidel, kellel trombotsüütide arv langeb $< 25\,000/\mu\text{l}$ või kellel neutrofiilide üldarv (ANC) langeb $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath'it võib hakata uuesti manustama, kui infektsioon või toksilisus on lahenenud. MabCampath'i manustamine tuleb püsivalt lõpetada, kui tekib autoimmuunne aneemia või autoimmuunne trombotsütoopeenia. Järgnevas tabelis on esitatud soovituslik annuse muutmise protseduur pärast hematoloogilise toksilisuse esinemist ravi ajal:

Hematoloogilised näidud	Annuse kohandamine*
ANC $< 250/\mu\text{l}$ ja/või trombotsüüte $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Esimesel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 30 mg, kui ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Teisel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 10 mg kui ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Kolmandal ilmnemisel	Lõpetage ravi MabCampath'iga.
Baasnäidust alanemine $\geq 50\%$ patsientidel, kel ravi algul oli baasnäiduks ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ ja/või trombotsüütide arv $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Esimesel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 30 mg kuni baasnäidud on taastunud.
Teisel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 10 mg kuni baasnäidud on taastunud.
Kolmandal ilmnemisel	Lõpetage ravi MabCampath'iga.

* Kui annustamine on edasi lükkunud rohkem kui 7 päeva, siis alustage ravi MabCampath'i annusega 3 mg ning suurendage annust kuni 10 mg ja seejärel 30 mg vastavalt talutavusele.

Arvestades MabCampath'i toimetehhanismi, puuduvad soovitusel annuse muutmiseks raske lümfoopeenia puhul.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Soovitused on samasugused, nagu täiskasvanutel. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid

Uuringuid ei ole läbi viidud.

Lapsed

MabCampath'i ohutus ja efektiivsus alla 17-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

MabCampath'i lahuse valmistamisel tuleb järgida lõigus 6.6 toodud juhiseid. Kõik annused tuleks manustada intravenoosse infusiooniga umbes 2 tunni jooksul.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus alemtuzumabi, hiirevalkude või mistahes abiaine suhtes.
- Aktiivsed süsteemsed infektsioonid.
- HIV-infektsioon.
- Aktiivsed sekundaarsed pahaloomulised kasvaja.
- Rasedus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ägedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida esialgse annuse suurendamise ajal ning millest mõned võivad olla põhjustatud tsütokiinide vabanemisest, on arteriaalse vererõhu langus, lihasvärinad/-jäikus, palavik, õhupuudus ja lööbed. Lisaks võib tekkida iiveldus, uriikaaria, oksendamine, väsimus, õhupuudus, peavalu, nahasügelus, kõhulahtisus ja bronhospasm. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli suurim esimesel ravinädalal ning vähenes teisel või kolmandal ravinädalal nii neil patsientidel, kes said MabCampath'it esmavaliku ravimina, kui ka eelnevalt ravitud patsientidel.

Kui need nähud on mõõduka raskusega või rasked, siis tuleb enne igat annuse suurendamist jätkata sama annusega koos asjakohase premedikatsiooniga senikaua, kui igat annust talutakse hästi. Kui ravi on peatatud rohkem kui 7 päevaks, tuleb MabCampath'iga jätkates annuseid suurendada järk-järgult.

MabCampath'iga ravitavatel patsientidel on esinenud mõõduvat vererõhu langust. Eriti ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravimisel, kellel on südame isheemiatõbi, stenokardia ja/või kasutavad antihüpertensiivseid ravimeid. Nendel patsientidel on esinenud MabCampath'i infusiooniga seotud müokardiinfarkti ja südameseiskust.

Patsientidel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega, tuleb kaaluda südamefunktsiooni hindamist ja pidevat jälgimist (nt ehkardiograafia, südame löögisagedus ja kehakaal).

Annuse tõstmise ajal ning kliinilise näidustuse korral soovitatakse patsientide premedikatsiooni steroididega suu kaudu või intravenoosselt 30...60 minutit enne igat MabCampath'i infusiooni. Steroidide manustamise võib katkestada sobiva MabCampath'i raviannuse saavutamisel. Lisaks võib manustada suukaudseid antihistamiine, nt 50 mg difenhüdramiini ja analgeetikume, nt 500 mg paratsetamooli. Kui infusioonist tingitud ägedad kõrvaltoimed püsivad, võib infusiooniga pikendada kuni 8 tunnini alates infusioonilahuse valmistamise hetkest.

Paratamatult tekib lümfotsüütide märkimisväärne vähenemine, mis on MabCampath'i ootuspärane farmakoloogiline toime, ning see võib olla pikaajaline. CD4 ja CD8 T-lümfotsüütide arv hakkab tõusma alates 8...12. ravinädalast ning jätkub mitmete kuude jooksul pärast ravi lõpetamist. Patsientidel, kes said MabCampath'it esmavaliku ravimina, taastusid CD4+ rakud väärtusele ≥ 200 rakku/ μ l 6 kuud pärast ravi, kuid 2 kuud pärast ravi oli keskmine rakkude arv 183 rakku/ μ l. Eelnevalt ravi saanud patsientidel, kellele manustatakse MabCampath'it, on keskmine aeg

saavutamaks taset 200 lümfotsüüti/µl 2 kuud pärast viimast MabCampath'i infusiooni, kuid ligikaudsete ravieelsete tasemeteni jõudmine võib kesta kauem kui 12 kuud. See võib tekitada patsientidel eelsoodumust oportunistlikele infektsioonidele. Ravi ajal MabCampath'iga on äärmiselt soovitatav alustada infektsioonivastast profülaktikat (nt trimetoprim/sulfametoksasool 1 tablett 2 korda päevas, 3 korda nädalas või muud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) profülaktikat ja efektiivset suukaudset herpesvastast ravi, nt famtsükloviiri 250 mg 2 korda päevas), mis peaks jätkuma minimaalselt 2 kuud pärast ravi lõppu MabCampath'iga või niikaua, kuni CD4+ lümfotsüütide arv on saavutanud väärtuse 200 lümfotsüüti/µl või rohkem

Pärast ravi mitme kemoterapeutikumi või bioloogilise ravimiga võib infetsioossete tüsistuste risk olla suurem.

Võimaliku transfusiooniga seotud hülgamisreaktsiooni tõttu (TAGVHD) on MabCampath'iga ravitud patsientidel soovitatav kasutada kiiritatud verekomponente.

Asümptomaatilist, laboratoorselt tsütomegaloviirus-positiivset (CMV) vireemiat ei pea tingimata pidama raskeks infektsiooniks, mis nõuaks ravi katkestamist. Ravi ajal MabCampath'iga ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist tuleks patsienti jätkuvalt kliiniliselt jälgida sümptomaatilise CMV suhtes.

5...8-ndaks nädalaks pärast ravi alustamist areneb väga sageli mööduv 3. või 4. astme neutropeenia. Esimese 2 ravinädala jooksul tekib väga sageli mööduv 3. või 4. astme trombotsütopeenia, mis hakkab seejärel enamikul patsientidest normaliseeruma. Seetõttu soovitatakse kontrollida patsiendi verepilti. Raske hematoloogilise toksilisuse ilmnedes tuleb ravi MabCampath'iga katkestada olukorra normaliseerumiseni. Pärast hematoloogilise toksilisuse taandumist võib ravi jätkata (vt lõik 4.2). MabCampath'i manustamine tuleb lõplikult katkestada, kui tekib autoimmuunne aneemia või autoimmuunne trombotsütopeenia.

Ravi ajal MabCampath'iga tuleb regulaarsete ajavahemike järel kontrollida verepilti ja trombotsüütide arvu, sagedamini neil patsientidel, kellel tekivad tsütopeeniad.

Regulaarset ja süstemaatilist CD52 avaldumise jälgimist rutiinse kliinilise tegevusena ei soovitata. Ometi kui kaalutakse ravi taasalustamist, võib olla otstarbekas kinnitada CD52 avaldumise olemasolu. Olemasolevad andmed kinnitavad, et MabCampath'iga esimese rea ravi saanud patsientide puhul ei tuvastatud CD52 avaldumise kadu haiguse progresseerumise ajal või surma puhul.

Patsientidel võib tekkida allergilisi või ülitundlikkusreaktsioone MabCampath'i ja hiire või kimäärsete (hiire/inimese) monoklonaalsete antikehade suhtes.

Vajalik on ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutatavate ravimite olemasolu ning valmisolek erakorraliste meetmete rakendamiseks, kui manustamise ajal tekib reaktsioon (vt lõik 4.2).

Fertiilses eas mehed ja naised peavad ravi ajal ning 6 kuu jooksul pärast seda kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Spetsiifilisi uuringuid vanuse mõju kohta MabCampath'i toimele ja toksilisusele ei ole läbi viidud. Üldiselt taluvad vanemad patsiendid (üle 65-aastased) tsütotoksilist ravi halvemini kui nooremad. Kuna krooniline lümfoleukeemia (KLL) esineb tavaliselt eakamate vanuserühmas, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2). Ravimit esmakordselt saavatel ja eelnevalt ravitud patsientidel tehtud uuringute kohaselt ei leitud olulist ohutuse ja efektiivsuse seost vanusega; andmebaaside maht on siiski piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ehkki MabCampath'iga ei ole läbi viidud formaalseid koostoime uuringuid, ei ole MabCampath'il teadaolevaid kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega. MabCampath on rekombinantne inimproteiin, mistõttu ei ole tsütokroom P450 vahendatud koostoimed ootusspärased. Siiski

soovitatakse MabCampath'i manustamist alustada mitte varem kui 3 nädalat pärast teiste kemoterapeutikumide kasutamise lõpetamist.

Ehkki puuduvad vastavad uuringud, soovitatakse vähemalt 12 kuu vältel pärast ravi MabCampath'iga patsiente elus viirusvaktsiinidega mitte vaktsineerida. Seni ei ole uuritud ühelegi vaktsiinile primaarse või anamnestilise humoraalse vastuse tekitamise võimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

MabCampath on raseduse ajal vastunäidustatud. On teada, et inimese IgG läbib platsentaarbarjääri. Samuti võib MabCampath läbida platsentaarbarjääri ning seetõttu põhjustada lootel B- ja T-lümfotsüütide vähenemist. MabCampath'iga ei ole läbi viidud reproduktsooniuringuid loomadel. Seni ei ole teada, kas manustamisel rasedale võib MabCampath tekitada kahju.

Fertiilses eas mehed ja naised peavad MabCampath-ravi jooksul ning 6 kuu vältel pärast seda kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas MabCampath eritub rinnapiima. Ravi vajadusel tuleb imetamine katkestada MabCampath'i manustamise ajaks ning vähemalt 4 nädalaks pärast ravi.

Fertiilsus

MabCampath'iga ei ole tehtud definitiivseid uuringuid, hindamaks selle mõju fertiilsusele. Ei ole teada, kas MabCampath võib kahjustada inimese sigimisvõimet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kuna on täheldatud segasust ja unisust.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelites on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (MedDRA SOC). Kõrvaltoimete sagedused on saadud kliiniliste uuringute andmetest. Teatud reaktsiooni ja sellega seotud sümptomite kirjeldamiseks on kasutatud sobivaimat MedDRA terminit ja selle sünonüüme.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Uuringugrupi suurust arvestades puudub teave kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedus on madalam; esmakordselt ravi saavad patsiendid: n=147 ja eelnevalt ravitud patsiendid: n=149.

MabCampath'i kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on infusiooniga seotud reaktsioonid (pürekia, lihasvärinad, hüpotensioon, urtikaaria, iiveldus, lööve, tahhükardia, hingeldus), tsütopeeniad, (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, aneemia), infektsioonid (CMV vireemia, CMV infektsioon, muud infektsioonid), seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) ja neuroloogilised sümptomid (unetus, ärevus). Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed on tsütopeeniad, infusiooniga seotud reaktsioonid ja immunosupressioon/infektsioonid.

Kõrvaltoimed esimese rea ravi saavatel patsientidel

Ohutusandmed B-KLL-i põdevate ja esmakordselt ravi saavate patsientide kohta põhinevad kõrvaltoimetel, mis tekkisid 147 patsienti hõlmanud MabCampath'i randomiseeritud kontrollitud

uuringus, milles ravimit manustati monoteraapiana annuses 30 mg intravenoosselt kolm korda nädalas kuni 12 nädala jooksul, kaasaarvatud annuse tõstmise periood. Ligikaudu 97% esimese rea ravi saavatest patsientidest tekkisid kõrvaltoimed; kõige enam esines esimese rea ravi saavatel patsientidel kõrvaltoimeid esimese ravinädala jooksul.

Igas sagedusgrupis on MabCampath'i raviperioodi ajal ja 30 päeva pärast ravi lõpetamist esinenud kõrvaltoimed nende raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Tsütomegaloviirus-vireemia	Pneumoonia	Sepsis
	Tsütomegaloviirus-infektsioon	Bronhiit	Stafülokokk-baktereemia
		Farüingiit	Tuberkuloos
		Suuõõne kandidoos	Bronhopneumoonia
			Silma herpes
			Beeta-hemolüütilise streptokoki põhjustatud infektsioon
			Kandidoos
			Genitaalkandidoos
			Urotrakti infektsioon
			Tsüstiit
			Kerenaha seenhaigus
			Nasofarüingiit
			Riniit
Vere ja lümfisüsteemi häired		Febriilne neutropeenia	Agranulotsütoos
		Neutropeenia	Lümfopeenia
		Leukopeenia	Lümfadenopaatia
		Trombotsütopeenia	Ninaverejooks
		Aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon
			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kaalulangus	Tuumori lagunemissündroom
			Hüperglükeemia
			Üldvalgu sisalduse vähenemine
			Isutus
Psühhiaatrilised häired		Ärevus	
Närvisüsteemi häired		Sünkoop	Vertiigo
		Pearinglus	
		Treemor	
		Paresteesia	
		Hüpesteesia	
		Peavalu	
Silma kahjustused			Konjunktiviit
Südame häired		Tsüanoos	Südameseiskus
		Bradükardia	Müokardiinfarkt
		Tahhükardia	Stenokardia
		Siinustahhükardia	Kodade fibrillatsioon
			Supraventrikulaarne arütmia

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			Siinusbradükardia
			Supraventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Hüpertensioon	Ortostaatiline hüpotensioon
			Kuumahood
			Punastamine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Bronhospasm	Hüpoksia
		Õhupuudus	Pleura efusioon
			Düsfoonia
			Rinorröa
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	Iileus
		Kõhuvalu	Ebamugavustunne suus
			Ebamugavustunne kõhus
			Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria	Allergiline dermatiit	Sügelev lööve
	Lööve	Nahasügelus	Makulaarne lööve
		Hüperhidroos	Erütematoosne lööve
		Erüteem	Dermatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	Luuvalu
		Lihaskoe valu	Artralgia
		Seljavalu	Lihaskoe valu rindkeres
			Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired			Vähenenud uriinihulk
			Düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väsimus	Limaskestade põletik
	Külmavärinad	Asteenid	Infusioonikoha erüteem
			Lokaalne turse
			Infusioonikoha turse
			Halb enesetunne

Teatatud on ägedatest infusiooniga seotud reaktsioonidest sh palavikust, külmavärinatest, iiveldusest, oksendamisest, hüpotensioonist, väsimusest, lööbest, urtikaariast, düspnoest, peavalust, pruuritusest ja kõhulahtisusest. Enamik neist reaktsioonidest on kerge kuni mõõduka raskusastmega. Ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid tekivad tavaliselt ravi esimese nädala jooksul ning seejärel vähenevad tunduvalt. 3. ja 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone esineb peale esimest ravinädalat aeg-ajalt.

Kõrvaltoimed eelnevat ravi saanud patsientidel

Eelnevalt ravi saanud B-KLL-patsientide ohutusandmed põhinevad 149 patsiendil, kes osalesid MabCampath'i kontrollgrupita uuringutes (uuringud 1, 2 ja 3). Üle 80% eelnevalt ravi saanud patsientidest võivad tekkida kõrvaltoimed. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed tekivad tavaliselt esimesel ravinädalal.

Iga sagedusgrupi puhul esitatakse kõrvaltoimed nende raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sepsis	Tsütomegalo-viirusinfektsioon	Bakteriaalne infektsioon

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	Pneumoonia	<i>Pneumocystis jiroveci</i> infektsioon	Viirusinfektsioon
	Herpes simplex	Pneumoniit	Fungaalne dermatiit
		Seeninfektsioon	Larüngiit
		Kandidoos	Riniit
		<i>Herpes zoster</i>	Onühhomükoos
		Abstsess	
		Urotrakti infektsioon	
		Sinusiit	
		Bronhiit	
		Ülemiste hingamisteede infektsioon	
		Farüngiit	
		Infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Lümfoomisarnane kahjustus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia	Febriilne neutropeenia	Luuüdi aplaasia
	Trombotsütopeenia	Pantsütopeenia	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
	Aneemia	Leukopeenia	Hemolüütiline aneemia Haptoglobiini sisalduse vähenemine
		Lümfopeenia	Luuüdi pärssumine
		Purpura	Ninaverejooks
			Igemeveritsus
			Verenäitajate testi muutused
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon
			Rasked anafülaktilised ja ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Hüponatreemia	Hüpokaleemia
		Hüpokaltseemia	Suhkruhaiguse süvenemine
		Kaalulangus	
		Dehüdratsioon	
		Janu	
Psühhiaatrilised häired		Segasus	Depersonalisatsioon
		Ärevus	Isiksushäire
		Depressioon	Ebanormaalsed mõtted
		Somnolentsus	Impotentsus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
		Unetus	Närvilisus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Vertiigo	Sünkoop
		Pearinglus	Ebanormaalne kõnnak
		Treemor	Düstoonia
		Paresteesia	Hüperesteesia
		Hüpesteesia	Neuropaatia
		Hüperkineesia	Maitsemuutused
		Maitsetundlikkuse kadu	
Silma kahjustused		Konjunktiviit	Endoftalmiit
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kurtus
			Tinnitus
Südame häired		Palpitatsioonid	Südameseiskus
		Tahhükardia	Müokardiinfarkt
			Kodade fibrillatsioon
			Supraventrikulaarne tahhükardia
			Arütmia
			Bradükardia
			Ebanormaalne EKG
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Hüpertensioon	Perifeerne isheemia
		Vasospasm	
		Nahaõhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus	Hüpköha	Striidor
		Veniköha	Pitsitustunne kurgus
		Bronhospasm	Infiltratsioonid kopsudes
		Köha	Pleuraefusioon
			Hingamiskahina nõrgenemine
			Hingamishäired
Seedetrakti häired	Oksendamine	Seedetrakti verejooks	Gastroenteriit
	Iiveldus	Haavandiline stomatiit	Keelehaavandid
	Diarröa	Stomatiit	Gingiviit
		Kõhuvalu	Luksumine
		Düspepsia	Rõhatised
		Kõhukinnisus	Suukuivus
		Meteorism	
Maksa ja sapiteede häired		Ebanormaalne maksafunktsioon	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelemine	Bulloossed vedelikukogumid	Makulo-papulaarne lööve
	Urtikaaria	Erütematoosne lööve	Nahakahjustus
	Lööve		
	Hüperhidroos		
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu	Jalavalu
		Müalgia	Hüpertoonia
		Luuvalu	
		Seljavalu	
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria
			Uriinipidamatus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			Vähenenud uriinihulk
			Polüuuria
			Ebanormaalne neerufunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Lihasvärinad	Valu rinnus	Kopsuturse
	Palavik	Gripilaadsed sümptomid	Perifeersed tursed
	Väsimus	Mukosiit	Periorbitaalne turse
		Turse suus	Limaskestade haavandumine
		Tursed	Marrastused infusioonikohal
		Asteenia	Infusioonikoha dermatiit
		Jõuetus	Infusioonikoha valu
		Temperatuuri muutuse tunne	
		Infusioonikoha reaktsioon	
		Valu	

Turustamisjärgsel perioodil täheldatud kõrvaltoimed

Infusiooniga seotud reaktsioonid: Täheldatud on tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud reaktsioone, sh bronhospasmi, hüpooksiat, sünnikoopi, kopsuinfiltreid, ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS), hingamisseiskust, müokardiinfarkti, arütmiaid, ägedat südamepuudulikkust ja südameseiskust. MabCampath'i manustamise järgselt on teatatud raske anafülaktilise või muu ülitundlikkusreaktsiooni, sh anafülaktilise šoki ja angioödeemi, tekkest. Nõuetekohase eelravi ja annuse järk-järgulise tõstmise abil on võimalik neid sümptomeid leevendada või vältida (vt lõik 4.4).

Infektsioonid ja infestatsioonid: Tõsised ning mõnikord surmaga lõppevad viiruslikud (nt adenoviirus, paragripp, B-hepatiit, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)), bakteriaalsed (sh tuberkuloos ja atüüpilised mükobakterioosid, nokardioos), algloomadest põhjustatud infektsioonid (nt *Toxoplasma gondii*) ja seeninfektsioonid (nt rinotsebraalne muukormükoos), sealhulgas latentsete infektsioonide reaktiivsioonist tingitud infektsioonid, on ilmnunud ravimi turustamisjärgsel perioodil. Soovitatud infektsioonivastane profülaktiline ravi näib olevat PCP ja herpesviiruse infektsioonide ohu vähendamiseks efektiivne (vt lõik 4.4).

Teatatud on Epstein - Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsest häirest, mis mõnikord on olnud fataalne.

Vere ja lümfisüsteemi häired: teatatud on rasketest veritsusreaktsioonidest.

Immuunsüsteemi häired: Teatatud on tõsistest ning mõnikord surmaga lõppenud autoimmuunsetest nähtudest sh autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast, autoimmuunsest trombotsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, Guillain-Barré sündroomist ja selle kroonilisest vormist, kroonilisest põletikulisest demüeliniseerivast polüradikuloneuropaatiast. Täheldatud on ka positiivset Coombsi testi. Samuti on teatatud surmaga lõppenud transfusiooniga seotud hülgamisreaktsioonist (TAGVHD).

Ainevahetus- ja toitumishäired: teatatud on surmaga lõppenud tuumori lüüsi sündroomist.

Närvisüsteemi häired: trombotsütopeeniaga patsientidel on esinenud surmaga lõppenud intrakraniaalset hemorraagiat.

Südame häired: Südame paispuudulikkusest, kardiomiopaatiaast ja väljutusfraktsiooni langusest on teatatud haigetel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega.

4.9 Üleannustamine

Patsientidele on manustatud MabCampath'it kuni 240 mg-ste korduvate ühikannustena. Sellistel patsientidel võib 3. ja 4. astme kõrvaltoimete, näiteks palaviku, vererõhulanguse ja aneemia esinemissagedus olla kõrgem. MabCampath'il puudub spetsiifiline antidoot. Ravi seisneb MabCampath'i manustamise lõpetamises ja toetusravi rakendamises.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC04.

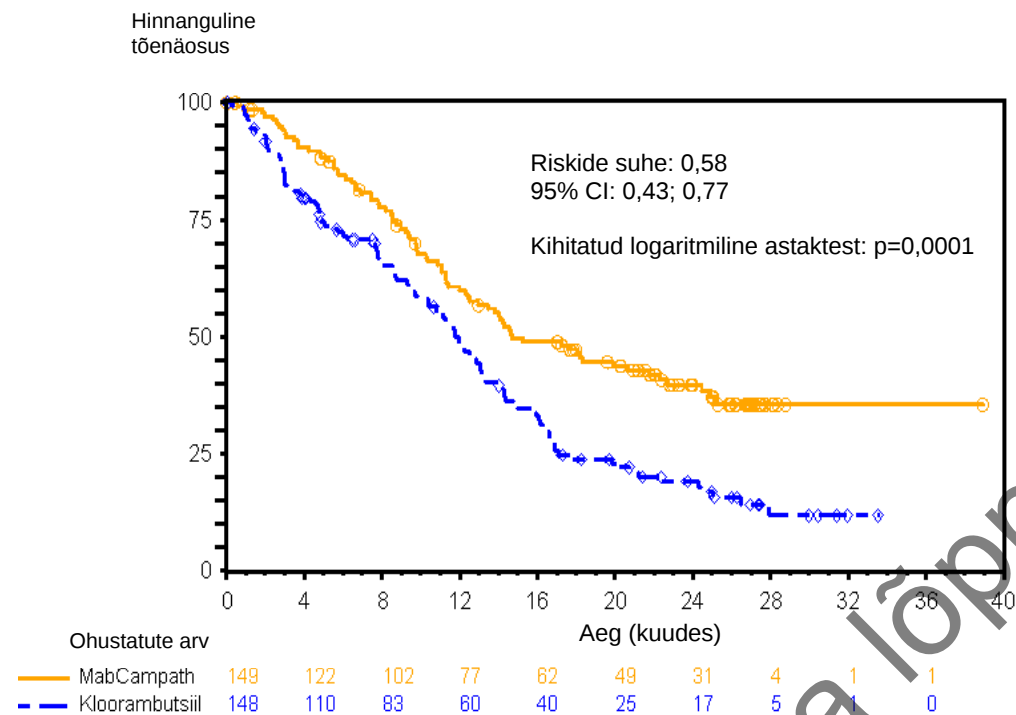
Alemtuzumab on geneetiliselt sünteesitud inimesele omaseks muudetud IgG1 κ-monoklonaalne antikeha. See on spetsiifiline 21...28 kD lümfotsüütide rakupinna glükoproteiinile (CD52), mis avaldub eeskätt normaalsete ja pahaloomuliste perifeerse vere B- ja T-lümfotsüütide pinnal. Alemtuzumab on loodud nii, et koos komplementaarsust määravat piirkonda roti IgG2a monoklonaalsest antikehast viidi inimese immunoglobuliin IgG1 molekuli.

Alemtuzumab põhjustab lümfotsüütide lüüsi, seondudes tugevalt avalduva, mittemoduleeriva CD52 antigeeniga, mis esineb loomulikult kõigil B- ja T-lümfotsüütidel ning monotsüütidel, tümötsüütidel ja makrofaagidel. Antikeha vahendab komplemendi sidumise ja antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse kaudu lümfotsüütide lüüsi. Antigeeni on avastatud väikesel protsendil (<5%) granulotsüütidel, kuid mitte erütrotsüütidel ega trombotsüütidel. Alemtuzumab ei kahjusta ilmselt vere tüvirakke ega eelrakke.

Esimese rea ravi saavad B-KLL-iga patsiendid

MabCampath'i ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi avatud randomiseeritud võrdlusuuringus esmakordselt ravi saavatel (varasema ravita) Rai I...IV staadiumi B-KLL-i põdevatel patsientidel, kes vajasisid ravi (uuring 4). MabCampath osutus kloorambutsiilist efektiivsemaks esmase tulemusnäitajana mõõdetud progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) põhjal (vt joonis 1).

Joonis 1: Progressioonivaba elulemus esimese rea ravi uuringus (ravigruppide kaupa)



Sekundaarseteks eesmärkideks olid täielik ravivastus (*complete response*, CR) ning üldine ravivastus (CR või osaline ravivastus) 1996 NCIWG kriteeriumide järgi, ravivastuse kestus, aeg alternatiivse ravini ja kahe ravisuuna ohutus.

Kokkuvõtte esimese rea ravi saavate patsientide populatsioonist ja uuringu tulemustest

	Sõltumatu ülevaade ravivastuse esinemissagedusest ja kestusest		
	MabCampath n=149	Kloorambutsiil n=148	P väärtus
Vanuse mediaan (aastates)	59	60	Pole rakendatav
Haiguse III/IV staadium Rai järgi	33,6%	33,1%	Pole rakendatav
Üldine ravivastuse määr	83,2%	55,4%	<0,0001*
Täielik ravivastus	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-negatiivne****	7,4%	0,0%	0,0008*
Osaline ravivastus	59,1%	53,4%	Pole rakendatav
Ravivastuse kestus**, CR või PR (kuudes)	N=124 16,2 (11,5; 23,0)	N=82 12,7 (10,2; 14,3)	Pole rakendatav
K-M median (95% usaldusintervall)			
Aeg alternatiivse ravini (kuudes)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
K-M mediaan (95% usaldusintervall)			

*Pearsoni chi-ruudu test või Exact-test

** Parima vastuse kestus

*** logaritmiline astaktest, kihitatud Rai –grupi põhjal (staadiumid I-II vs III-IV)

**** 4 värviga voog

Tsütogeneetilised analüüsid esimese rea ravi saavatel B-KLL-iga patsientidel:

B-KLL-i tsütogeneetilist profiili peetakse üha enam oluliseks prognostiliseks informatsiooniks ning see võib ennustada, kuidas organism reageerib teatud ravile. Esmakordselt ravi saanud patsientidest (n=282), kellel 4. uuringus olid olemas tsütogeneetilised andmed (FISH), leiti kromosoomaberratsioonid 82%, normaalne kariotüüp leiti 18%. Kromosoomaberratsioonid jaotati vastavalt Döhneri hierarhilisele mudelile. Esmast ravi saavatel patsientidel, keda raviti kas MabCampath'i või kloorambutsiiliga, oli 21 patsiendil 17 p deletsioon, 54 patsiendil 11 q deletsioon, 34 patsiendil oli trisoomia 12, 51 patsiendil normaalne kariotüüp ja 67 patsiendil ainult 13q deletsioon.

Üldise ravivastuse määr (ORR) oli MabCampath'iga kõrgem kui kloorambutsiiliga nendel patsientidel, kellel oli suvaline 11q deletsioon (87% v 29%; $p<0,0001$) või üksik 13q deletsioon (91% v 62%; $p=0,0087$). 17p deletsiooniga patsientidel, kes said ravi MabCampath'iga, leiti suundumus ORR-i paranemise poole (64% v 20%; $p=0,0805$). Täielik remissioon saavutati MabCampath'iga samuti paremini patsientidel, kellel oli üksik 13q deletsioon (27% v 0%; $p=0,0009$). PFS-i mediaan oli parem MabCampath'iga ravitud patsientidel, kellel oli üksik 13q deletsioon (24,4 v 13,0 kuud; $p=0,0170$ kihitatud Rai staadiumite põhjal). Suundumust PFS-i paranemisele täheldati patsientidel, kellel oli 17p deletsioon, trisoomia 12 ja normaalne kariotüüp, mis ei olnud väikese valimi tõttu siiski statistiliselt oluline.

CMV analüüsimine PCR-iga:

Esmakordselt ravi saavatel patsientidel tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringu käigus (uuring 4) testiti MabCampath'i rühma patsiente iga nädal CMV suhtes, kasutades PCR-meetodit (polümeraasahela reaktsioon) ravi algusest lõpuni ning kahel ravijärgsel kuul iga kahe nädala järel. Selles uuringus teatati asümptomaatilise PCR-positiivsest CMV leiust 77 patsiendil 147-st MabCampath'iga ravitud patsiendist (52,4%); sümptomaatilise CMV-infektsioonist teatati harvem – 23 patsiendil 147-st MabCampath'iga ravitud patsiendist (16%). MabCampath'i haaras said antiviraalset ravi 36 patsienti 77-st asümptomaatilise CMV-positiivsest patsiendist (46,8%) ja 47 patsiendil 77-st (61%) katkestati ravi MabCampath'iga. Asümptomaatilise positiivse CMV või sümptomaatilise positiivse CMV olemasolu ravi ajal MabCampath'iga ei mõjutanud mõõdetaval määral progressioonivaba elulemust (PFS).

Eelnevalt ravitud B-KLL-iga patsiendid:

MabCampath'i efektiivsuse hindamine põhineb üldise ravivastuse ja elulemuse andmetel. Järgnevas tabelis on toodud andmed kolmest mittekontrollitud B-KLL uuringust:

Efektiivsuse parameetrid	1. uuring	2. uuring	3. uuring
Patsientide arv	93	32	24
Diagnostiline grupp	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (B-KLL) patsiendid, kelle ravi alküleerivate ainetega ning fludarabiiniga ei andnud tulemust	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (B-KLL) patsiendid, kelle konventsionaalne kemoteeraapia ei andnud tulemust või haigus ägenes	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (+ PLL) patsiendid, kelle ravi fludarabiiniga ei andnud tulemust või haigus ägenes
Keskmine vanus (aastad)	66	57	62
Haiguse näitajad (%)			
Rai staadium III/IV	76	72	71
B sümptomid	42	31	21
Eelnenud ravid (%)			
Alküleerivad ained	100	100	92
Fludarabiin	100	34	100
Eelnenud raviskeemide arv	3 (2...7)	3 (1...10)	3 (1...8)

Efektiivsuse parameetrid	1. uuring	2. uuring	3. uuring
(vahemik)			
Esmane annustamisskeem	Astmeline tõus 3 mg-st kuni 10 mg kuni 30 mg-ni	Astmeline tõus 10 mg-st kuni 30 mg-ni	Astmeline tõus 10 mg-st kuni 30 mg-ni
Lõplik annustamisskeem	30 mg i.v 3 x nädalas	30 mg i.v 3 x nädalas	30 mg i.v 3 x nädalas
Üldine ravivastuse määr (%)	33	21	29
(95% usaldusvahemik)	(23...43)	(8...33)	(11...47)
Täielik ravivastus	2	0	0
Osaline ravivastus	31	21	29
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes)	7	7	11
(95% usaldusvahemik)	(5...8)	(5...23)	(6...19)
Aja mediaan ravivastuse saavutamiseni (kuudes)	2	4	4
(95% usaldusvahemik)	(1...2)	(1...5)	(2...4)
Progresioonivaba elulemus (kuudes)	4	5	7
(95% usaldusvahemik)	(3...5)	(3...7)	(3...9)
Elulemus (kuudes): (95% usaldusvahemik)			
Kõik patsiendid	16 (12...22)	26 (12...44)	28 (7...33)
Ravivastusega patsiendid	33 (26...NR)	44 (28...NR)	36 (19...NR)

NR = "not reached"

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetikat kirjeldati B-rakulise kroonilise lümfoleukeemiaga (B-KLL), MabCampath'iga varasemalt ravimata patsientidel, kelle eelnev ravi puriini analoogidega ei andnud tulemust. MabCampath'it manustati veenisisesel infusiooni teel 2 tunni jooksul, vastavalt soovituslikule annustamisskeemile, alates annusest 3 mg kuni annuseni 30 mg 3 korda nädalas, kuni 12 nädalat. MabCampath'i farmakokineetika järgis 2-kambrilist mudelit ning eliminatsioonikineetika oli mitte-lineaarne. Pärast viimase 30 mg annuse manustamist oli jaotusruumala mediaan püsitasakaalu tingimustes 0,15 l/kg (vahemik 0,1...0,4 l/kg), mis viitab sellele, et ravim jaotub põhiliselt ekstratsellulaarses vedelikus ning plasmas. Korduva manustamise järel vähenes süsteemne kliirens retseptor-vahendatud kliirensi vähenemise tõttu (st CD52 retseptorite kadu perifeerias). Korduva manustamise ning sellest tingitud plasma kontsentratsiooni kuhjumise tõttu järgis eliminatsioon null-järku kineetikat. Esimese 30 mg annuse poolväärtusaeg oli 8 tundi (vahemik: 2...32 tundi) ning viimase manustatud 30 mg annuse puhul oli see 6 päeva (vahemik: 1...14 päeva). Püsitasakaalu kontsentratsioon saavutati pärast ligikaudu 6-nädalast annustamist. Ei täheldatud ühtegi olulist erinevust farmakokineetikas mees- ning naispatsientide vahel, ega ilmnenud vanusest tingitud toimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Alemtuzumabi prekliinilised uuringud loomadel piirduvad *cynomolgus*-ahviga, sest mitteprimaatsetel liikidel CD52 antigeen ei avaldu.

Sellel liigil oli kõige levinumaks raviga seotud toimeks lümfotsütopeenia. Korduvannuse uuringus täheldati kergest kumulatiivset toimet lümfotsüütide vähenemise astmele, võrreldes üksikannuse uuringuga. Pärast annustamise lõppu oli lümfotsüütide vähenemine kiiresti pöörduv. Pärast veenisisesel või nahaalust manustamist iga päev 30 päeva jooksul täheldati pöörduvat neutropeeniat, kuid seda ei esinenud pärast üksikannuseid ega manustamist iga päev 14 päeva jooksul. Luuüdi proovide histopatoloogilised uuringud ei ilmutanud mingeid ravile omistatavaid märkimisväärsed muutusi. Veenisisesed 10 ja 30 mg/kg üksikannused põhjustasid mõõdukat või rasket annusest olenevat hüpotensiooni, millega kaasnes kerge tahhükardia.

Lümfoidsetes kudedes ja mononukleaarses fagotsüütsüsteemis täheldati seondumist Fab-fragmentidega. Märkimisväärset Fab-seondumist täheldati ka isaslooma suguelundkonnas (munandimanused, seemnevedelik, seemnepõiekesed) ja nahas.

Nimetatud toksilisusuuringutest ei tulenenud muid leide, mis pakuksid kliinilise kasutamise seisukohalt olulist informatsiooni.

Kantserogeense ja mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole MabCampath'iga lühiajalisi ega kestvaid loomuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
polüsorbaat 80
kaaliumkloriid
kaaliumdivesinikfosfaat
naatriumkloriid
kahealuseline naatriumfosfaat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kokkusobimatusi teiste ravimitega ei ole teada. Teisi ravimeid ei tohi siiski lisada MabCampath'i infusiooni hulka ega samaaegselt manustada sama veenitee kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata ampull: 3 aastat.

Lahustatud ravim: MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante. MabCampath'it tuleb kasutada 8 tunni jooksul pärast lahustamist. Lahuseid võib hoida temperatuuril 15 °C...30 °C või külmkapis. See on lubatud ainult siis, kui lahuse valmistamine on toimunud rangelt aseptilistes tingimustes ning lahus on valguse eest kaitstud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutamiskvaliteet ravimi säilitustingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml kontsentrati sisaldav läbipaistvast, I tüüpi klaasist ampull.
Pakendi suurus: karp 3 ampulliga.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb ampulli sisu kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui selles on tahkeid osakesi või kontsentrati on värvunud, siis ei tohi ampulli kasutada.

MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante, mistõttu on soovitatav valmistada MabCampath'i intravenoosse infusiooni lahus aseptikanõudeid järgides ning manustada lahjendatud infusioonilahus 8 tunni jooksul pärast valmistamist, kaitstuna valguse eest. Vajalik kogus ampulli sisu tuleb lisada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahusele, kasutades selleks steriilset, madala valgusiduvusega, mittekiulist, 5 µm filtrit. Lahuse segamiseks tuleb kotti õrnalt keerata. Lahuse valmistamisel tuleb olla hoolikas, et säiliks valmislahuse steriilsus, eriti sellepärast, et see ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Teisi ravimeid ei tohi MabCampath'i infusioonilahusesse lisada ega manustada samaaegselt sama veenitee kaudu (vt lõik 4.5).

MabCampath'i lahuse käsitsemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitatav on kasutada latekskindaid ja kaitseprille, et vältida ravimiga kokkupuudet ampulli purunemise või juhusliku lekke korral. Naised, kes on rasedad või plaanivad rasestumist, ei tohi MabCampath'iga kokku puutuda.

Tuleb järgida õige käsitsemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/193/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 06/07/2001
Viimane müügiloa uuendamise kuupäev: 10/07/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MabCampath, 30 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

Iga viaal sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

Alemtuzumab on geenitehnoloogia teel inimesele omaseks muudetud IgG 1 κ -monoklonaalne antikeha, mis on spetsiifiline 21-28 kD lümfotsüüdi raku pinna glükoproteiinile (CD52). Antikeha toodetakse imetaja raku (Hiina hamstri munasari) suspensioonikultuuris toitekeskkonda kasutades.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Värvitu kuni kergelt kollakas kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MabCampath on näidustatud B-rakulise kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (B-KLL) raviks patsientidel, kellele kombineeritud keemiaravi fludarabiiniga ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MabCampath'i peab manustama vähiravis kogenud arsti järelvalve all.

Annustamine

Esimese ravinädala jooksul tuleb MabCampath'it manustada suurenevates annustes: 1. päeval 3 mg, 2. päeval 10 mg ning 3. päeval 30 mg, eeldades, et neid annuseid talutakse hästi. Seejärel on soovituslikuks annuseks 30 mg ööpäevas, mida manustatakse 3 korda nädalas, ülepäeviti, maksimaalselt kuni 12 nädalat.

Enamikul patsientidest saab annuse tõsta 30 mg-ni 3...7 päeva jooksul. Kui 3 mg või 10 mg annuste korral esineb ägedaid ja raskeid kõrvaltoimeid nagu vererõhulangus, lihasjäikus, palavik, õhupuudus, külmavärinad, lööbed ja bronhospasm (mõned neist võivad olla põhjustatud tsütokiinide vabanemisest), tuleb enne annuse järgmisele astmele tõstmist sama annust korrata niikaua kuni on saavutatud hea taluvus (vt lõik 4.4).

Esmast ravi saavatel patsientidel oli ravi kestuse mediaan 11,7 nädalat ning eelnevalt ravi saanud patsientidel oli see 9,0 nädalat.

Kui patsiendil on täidetud kõik täielikule ravivastusele viitavad laboratoorsed ja kliinilised kriteeriumid, tuleb ravi MabCampath'iga lõpetada ning patsienti jälgida. Kui patsiendi seisund paraneb (nt tal ilmneb osaline ravivastus või haiguse stabiliseerumine) ja see jääb vähemalt 4 nädalaks püsima ilma edasise paranemiseta, siis tuleb ravi MabCampath'iga lõpetada ning patsienti jälgida. Haiguse progresseerumise korral tuleb ravi lõpetada.

Kaasuv ravi

Premedikatsioon

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni suukaudsete või intravenoossete steroididega, sobiva antihistamiinikumi ja analgeetikumiga 30...60 minutit enne igat MabCampath'i infusiooni annuse eskalatsiooni ajal ja hiljem kliiniliste näidustuste olemasolul (vt lõik 4.4).

Profülaktilised antibiootikumid

Antibakteriaalseid ja viirusevastaseid ravimeid tuleb manustada rutiinselt kõikidele patsientidele ravi jooksul ning pärast seda (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamise juhised

Arvestades MabCampath'i toimetehhanismi, puuduvad soovitusel annuse muutmiseks raske lümfoopeenia puhul.

Raske infektsiooni või hematoloogilise toksilisuse korral tuleb MabCampath'i manustamine katkestada ajani, mil olukord on lahenenud. Ravi MabCampath'iga soovitatatakse katkestada patsientidel, kellel trombotsüütide arv langeb $< 25\,000/\mu\text{l}$ või kellel neutrofiilide üldarv (ANC) langeb $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath'it võib hakata uuesti manustama, kui infektsioon või toksilisus on lahenenud. MabCampath'i manustamine tuleb püsivalt lõpetada, kui tekib autoimmuunne aneemia või autoimmuunne trombotsütoopeenia. Järgnevas tabelis on esitatud soovituslik annuse muutmise protseduur pärast hematoloogilise toksilisuse esinemist ravi ajal:

Hematoloogilised näidud	Annuse kohandamine*
ANC $< 250/\mu\text{l}$ ja/või trombotsüüte $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Esimesel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 30 mg, kui ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Teisel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 10 mg kui ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Kolmandal ilmnemisel	Lõpetage ravi MabCampath'iga.
Baasnäidust alanemine $\geq 50\%$ patsientidel, kel ravi algul oli baasnäiduks ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ ja/või trombotsüütide arv $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Esimesel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 30 mg kuni baasnäidud on taastunud.
Teisel ilmnemisel	Katkestage ravi MabCampath'iga. Jätkake annusega 10 mg kuni baasnäidud on taastunud.
Kolmandal ilmnemisel	Lõpetage ravi MabCampath'iga.

* Kui annustamine on edasi lükkunud rohkem kui 7 päeva, siis alustage ravi MabCampath'i annusega 3 mg ning suurendage annust kuni 10 mg ja seejärel 30 mg vastavalt talutavusele.

Arvestades MabCampath'i toimetehhanismi, puuduvad soovitusel annuse muutmiseks raske lümfoopeenia puhul.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Soovitused on samasugused, nagu täiskasvanutel. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid

Uuringuid ei ole läbi viidud.

Lapsed

MabCampath'i ohutus ja efektiivsus alla 17-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

MabCampath'i lahuse valmistamisel tuleb järgida lõigus 6.6 toodud juhiseid. Kõik annused tuleks manustada intravenoosse infusiooniga umbes 2 tunni jooksul.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus alemtuzumabi, hiirevalkude või mistahes abiaine suhtes.
- Aktiivsed süsteemsed infektsioonid.
- HIV-infektsioon.
- Aktiivsed sekundaarsed pahaloomulised kasvaja.
- Rasedus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ägedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida esialgse annuse suurendamise ajal ning millest mõned võivad olla põhjustatud tsütokiinide vabanemisest, on arteriaalse vererõhu langus, lihasvärinad/-jäikus, palavik, õhupuudus ja lööbed. Lisaks võib tekkida iiveldus, uriikaaria, oksendamine, väsimus, õhupuudus, peavalu, nahasügelus, kõhulahtisus ja bronhospasm. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli suurim esimesel ravinädalal ning vähenes teisel või kolmandal ravinädalal nii neil patsientidel, kes said MabCampath'it esmavaliku ravimina, kui ka eelnevalt ravitud patsientidel.

Kui need nähud on mõõduka raskusega või rasked, siis tuleb enne igat annuse suurendamist jätkata sama annusega koos asjakohase premedikatsiooniga senikaua, kui igat annust talutakse hästi. Kui ravi on peatatud rohkem kui 7 päevaks, tuleb MabCampath'iga jätkates annuseid suurendada järk-järgult.

MabCampath'iga ravitavatel patsientidel on esinenud mõõduvat vererõhu langust. Eriti ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravimisel, kellel on südame isheemiatõbi, stenokardia ja/või kasutavad antihüpertensiivseid ravimeid. Nendel patsientidel on esinenud MabCampath'i infusiooniga seotud müokardiinfarkti ja südameseiskust.

Patsientidel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega, tuleb kaaluda südamefunktsiooni hindamist ja pidevat jälgimist (nt ehkardiograafia, südame löögisagedus ja kehakaal).

Annuse tõstmise ajal ning kliinilise näidustuse korral soovitatakse patsientide premedikatsiooni steroididega suu kaudu või intravenoosselt 30...60 minutit enne igat MabCampath'i infusiooni. Steroidide manustamise võib katkestada sobiva MabCampath'i raviannuse saavutamisel. Lisaks võib manustada suukaudseid antihistamiine, nt 50 mg difenhüdramiini ja analgeetikume, nt 500 mg paratsetamooli. Kui infusioonist tingitud ägedad kõrvaltoimed püsivad, võib infusiooniga pikendada kuni 8 tunnini alates infusioonilahuse valmistamise hetkest.

Paratamatult tekib lümfotsüütide märkimisväärne vähenemine, mis on MabCampath'i ootuspärane farmakoloogiline toime, ning see võib olla pikaajaline. CD4 ja CD8 T-lümfotsüütide arv hakkab tõusma alates 8...12. ravinädalast ning jätkub mitmete kuude jooksul pärast ravi lõpetamist. Patsientidel, kes said MabCampath'it esmavaliku ravimina, taastusid CD4+ rakud väärtusele ≥ 200 rakku/ μ l 6 kuud pärast ravi, kuid 2 kuud pärast ravi oli keskmine rakkude arv 183 rakku/ μ l. Eelnevalt ravi saanud patsientidel, kellele manustatakse MabCampath'it, on keskmine aeg

saavutamaks taset 200 lümfotsüüti/µl 2 kuud pärast viimast MabCampath'i infusiooni, kuid ligikaudsete ravieelsete tasemeteni jõudmine võib kesta kauem kui 12 kuud. See võib tekitada patsientidel eelsoodumust oportunistlikele infektsioonidele. Ravi ajal MabCampath'iga on äärmiselt soovitatav alustada infektsioonivastast profülaktikat (nt trimetoprim/sulfametoksasool 1 tablett 2 korda päevas, 3 korda nädalas või muud *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) profülaktikat ja efektiivset suukaudset herpesvastast ravi, nt famtsükloviiri 250 mg 2 korda päevas), mis peaks jätkuma minimaalselt 2 kuud pärast ravi lõppu MabCampath'iga või niikaua, kuni CD4+ lümfotsüütide arv on saavutanud väärtuse 200 lümfotsüüti/µl või rohkem

Pärast ravi mitme kemoterapeutikumi või bioloogilise ravimiga võib infetsioossete tüsistuste risk olla suurem.

Võimaliku transfusiooniga seotud hülgamisreaktsiooni tõttu (TAGVHD) on MabCampath'iga ravitud patsientidel soovitatav kasutada kiiritatud verekomponente.

Asümptomaatilist, laboratoorselt tsütomegaloviirus-positiivset (CMV) vireemiat ei pea tingimata pidama raskeks infektsiooniks, mis nõuaks ravi katkestamist. Ravi ajal MabCampath'iga ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist tuleks patsienti jätkuvalt kliiniliselt jälgida sümptomaatilise CMV suhtes.

5...8-ndaks nädalaks pärast ravi alustamist areneb väga sageli mööduv 3. või 4. astme neutropeenia. Esimese 2 ravinädala jooksul tekib väga sageli mööduv 3. või 4. astme trombotsütopeenia, mis hakkab seejärel enamikul patsientidest normaliseeruma. Seetõttu soovitatakse kontrollida patsiendi verepilti. Raske hematoloogilise toksilisuse ilmnedes tuleb ravi MabCampath'iga katkestada olukorra normaliseerumiseni. Pärast hematoloogilise toksilisuse taandumist võib ravi jätkata (vt lõik 4.2). MabCampath'i manustamine tuleb lõplikult katkestada, kui tekib autoimmuunne aneemia või autoimmuunne trombotsütopeenia.

Ravi ajal MabCampath'iga tuleb regulaarsete ajavahemike järel kontrollida verepilti ja trombotsüütide arvu, sagedamini neil patsientidel, kellel tekivad tsütopeeniad.

Regulaarset ja süstemaatilist CD52 avaldumise jälgimist rutiinse kliinilise tegevusena ei soovitata. Ometi kui kaalutakse ravi taasalustamist, võib olla otstarbekas kinnitada CD52 avaldumise olemasolu. Olemasolevad andmed kinnitavad, et MabCampath'iga esimese rea ravi saanud patsientide puhul ei tuvastatud CD52 avaldumise kadu haiguse progresseerumise ajal või surma puhul.

Patsientidel võib tekkida allergilisi või ülitundlikkusreaktsioone MabCampath'i ja hiire või kimäärsete (hiire/inimese) monoklonaalsete antikehade suhtes.

Vajalik on ülitundlikkusreaktsioonide raviks kasutatavate ravimite olemasolu ning valmisolek erakorraliste meetmete rakendamiseks, kui manustamise ajal tekib reaktsioon (vt lõik 4.2).

Fertiilses eas mehed ja naised peavad ravi ajal ning 6 kuu jooksul pärast seda kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Spetsiifilisi uuringuid vanuse mõju kohta MabCampath'i toimele ja toksilisusele ei ole läbi viidud. Üldiselt taluvad vanemad patsiendid (üle 65-aastased) tsütotoksilist ravi halvemini kui nooremad. Kuna krooniline lümfoleukeemia (KLL) esineb tavaliselt eakamate vanuserühmas, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2). Ravimit esmakordselt saavatel ja eelnevalt ravitud patsientidel tehtud uuringute kohaselt ei leitud olulist ohutuse ja efektiivsuse seost vanusega; andmebaaside maht on siiski piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ehkki MabCampath'iga ei ole läbi viidud formaalseid koostoime uuringuid, ei ole MabCampath'il teadaolevaid kliinilist tähtsust omavaid koostoimeid teiste ravimitega. MabCampath on rekombinantne inimproteiin, mistõttu ei ole tsütokroom P450 vahendatud koostoimed ootuspärased. Siiski

soovitatakse MabCampath'i manustamist alustada mitte varem kui 3 nädalat pärast teiste kemoterapeutikumide kasutamise lõpetamist.

Ehkki puuduvad vastavad uuringud, soovitatakse vähemalt 12 kuu vältel pärast ravi MabCampath'iga patsiente elus viirusvaktsiinidega mitte vaktsineerida. Seni ei ole uuritud ühelegi vaktsiinile primaarse või anamnestilise humoraalse vastuse tekitamise võimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

MabCampath on raseduse ajal vastunäidustatud. On teada, et inimese IgG läbib platsentaarbarjääri. Samuti võib MabCampath läbida platsentaarbarjääri ning seetõttu põhjustada lootel B- ja T-lümfotsüütide vähenemist. MabCampath'iga ei ole läbi viidud reproduktiooniuuringuid loomadel. Seni ei ole teada, kas manustamisel rasedale võib MabCampath tekitada kahju.

Fertiilses eas mehed ja naised peavad MabCampath-ravi jooksul ning 6 kuu vältel pärast seda kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas MabCampath eritub rinnapiima. Ravi vajadusel tuleb imetamine katkestada MabCampath'i manustamise ajaks ning vähemalt 4 nädalaks pärast ravi.

Fertiilsus

MabCampath'iga ei ole tehtud definitiivseid uuringuid, hindamaks selle mõju fertiilsusele. Ei ole teada, kas MabCampath võib kahjustada inimese sigimisvõimet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kuna on täheldatud segasust ja unisust.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud tabelites on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (MedDRA SOC). Kõrvaltoimete sagedused on saadud kliiniliste uuringute andmetest. Teatud reaktsiooni ja sellega seotud sümptomite kirjeldamiseks on kasutatud sobivaimat MedDRA terminit ja selle sünonüüme.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Uuringugrupi suurust arvestades puudub teave kõrvaltoimete kohta, mille esinemissagedus on madalam; esmakordselt ravi saavad patsiendid: n=147 ja eelnevalt ravitud patsiendid: n=149.

MabCampath'i kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on infusiooniga seotud reaktsioonid (pürektsia, lihasvärinad, hüpotensioon, urtikaaria, iiveldus, lööve, tahhükardia, hingeldus), tsütopeeniad, (neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, aneemia), infektsioonid (CMV vireemia, CMV infektsioon, muud infektsioonid), seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) ja neuroloogilised sümptomid (unetus, ärevus). Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed on tsütopeeniad, infusiooniga seotud reaktsioonid ja immunosupressioon/infektsioonid.

Kõrvaltoimed esimese rea ravi saavatel patsientidel

Ohutusandmed B-KLL-i põdevate ja esmakordselt ravi saavate patsientide kohta põhinevad kõrvaltoimetel, mis tekkisid 147 patsienti hõlmanud MabCampath'i randomiseeritud kontrollitud

uuritus, milles ravimit manustati monoteraapiana annuses 30 mg intravenoosselt kolm korda nädalas kuni 12 nädala jooksul, kaasaarvatud annuse tõstmise periood. Ligikaudu 97% esimese rea ravi saavatest patsientidest tekkisid kõrvaltoimed; kõige enam esines esimese rea ravi saavatel patsientidel kõrvaltoimeid esimese ravinädala jooksul.

Igas sagedusgrupis on MabCampath'i raviperioodi ajal ja 30 päeva pärast ravi lõpetamist esinenud kõrvaltoimed nende raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Tsütomegaloviirus-vireemia	Pneumoonia	Sepsis
	Tsütomegaloviirus-infektsioon	Bronhiit	Stafülokokk-baktereemia
		Farüingiit	Tuberkuloos
		Suuõõne kandidoos	Bronhopneumoonia
			Silma herpes
			Beeta-hemolüütilise streptokoki põhjustatud infektsioon
			Kandidoos
			Genitaalkandidoos
			Urotrakti infektsioon
			Tsüstiit
			Kerenaha seenhaigus
			Nasofarüingiit
			Riniit
Vere ja lümfisüsteemi häired		Febriilne neutropeenia	Agranulotsütoos
		Neutropeenia	Lümfopeenia
		Leukopeenia	Lümfadenopaatia
		Trombotsütopeenia	Ninaverejooks
		Aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon
			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kaalulangus	Tuumori lagunemissündroom
			Hüperglükeemia
			Üldvalgu sisalduse vähenemine
			Isutus
Psühhiaatrilised häired		Ärevus	
Närvisüsteemi häired		Sünkoop	Vertiigo
		Pearinglus	
		Treemor	
		Paresteesia	
		Hüpesteesia	
		Peavalu	
Silma kahjustused			Konjunktiviit
Südame häired		Tsüanoos	Südameseiskus
		Bradükardia	Müokardiinfarkt
		Tahhükardia	Stenokardia
		Siinustahhükardia	Kodade fibrillatsioon
			Supraventrikulaarne arütmia

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			Siinusbradükardia
			Supraventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Hüpertensioon	Ortostaatiline hüpotensioon
			Kuumahood
			Punastamine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Bronhospasm	Hüpoksia
		Õhupuudus	Pleura efusioon
			Düsfoonia
			Rinorröa
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	Iileus
		Kõhuvalu	Ebamugavustunne suus
			Ebamugavustunne kõhus
			Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria	Allergiline dermatiit	Sügelev lööve
	Lööve	Nahasügelus	Makulaarne lööve
		Hüperhidroos	Erütematoosne lööve
		Erüteem	Dermatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	Luuvalu
		Lihaskoe valu	Artralgia
		Seljavalu	Lihaskoe valu rindkeres
			Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired			Vähenenud uriinihulk
			Düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väsimus	Limaskestade põletik
	Külmavärinad	Asteenia	Infusioonikoha erüteem
			Lokaalne turse
			Infusioonikoha turse
			Halb enesetunne

Teatatud on ägedatest infusiooniga seotud reaktsioonidest sh palavikust, külmavärinatest, iiveldusest, oksendamisest, hüpotensioonist, väsimusest, lööbest, urtikaariast, düspnoest, peavalust, pruuritusest ja kõhulahtisusest. Enamik neist reaktsioonidest on kerge kuni mõõduka raskusastmega. Ägedad infusiooniga seotud reaktsioonid tekivad tavaliselt ravi esimese nädala jooksul ning seejärel vähenevad tunduvalt. 3. ja 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone esineb peale esimest ravinädalat aeg-ajalt.

Kõrvaltoimed eelnevat ravi saanud patsientidel

Eelnevalt ravi saanud B-KLL-patsientide ohutusandmed põhinevad 149 patsiendil, kes osalesid MabCampath'i kontrollgrupita uuringutes (uuringud 1, 2 ja 3). Üle 80% eelnevalt ravi saanud patsientidest võivad tekkida kõrvaltoimed. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed tekivad tavaliselt esimesel ravinädalal.

Iga sagedusgrupi puhul esitatakse kõrvaltoimed nende raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sepsis	Tsütomegalo-viirusinfektsioon	Bakteriaalne infektsioon

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	Pneumoonia	<i>Pneumocystis jiroveci</i> infektsioon	Viirusinfektsioon
	Herpes simplex	Pneumoniit	Fungaalne dermatiit
		Seeninfektsioon	Larüngiit
		Kandidoos	Riniit
		<i>Herpes zoster</i>	Onühhomükoos
		Abstsess	
		Urotrakti infektsioon	
		Sinusiit	
		Bronhiit	
		Ülemiste hingamisteede infektsioon	
		Farüngiit	
		Infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Lümfoomisarnane kahjustus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia	Febriilne neutropeenia	Luuüdi aplaasia
	Trombotsütopeenia	Pantsütopeenia	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
	Aneemia	Leukopeenia	Hemolüütiline aneemia Haptoglobiini sisalduse vähenemine
		Lümfopeenia	Luuüdi pärssumine
		Purpura	Ninaverejooks
			Igemeveritsus
			Verenäitajate testi muutused
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon
			Rasket anafülaktilised ja ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Hüponatreemia	Hüpokaleemia
		Hüpokaltseemia	Suhkruhaiguse süvenemine
		Kaalulangus	
		Dehüdratsioon	
		Janu	
Psühhiaatrilised häired		Segasus	Depersonalisatsioon
		Ärevus	Isiksushäire
		Depressioon	Ebanormaalsed mõtted
		Somnolentsus	Impotentsus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
		Unetus	Närvilisus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Vertiigo	Sünkoop
		Pearinglus	Ebanormaalne kõnnak
		Treemor	Düstoonia
		Paresteesia	Hüperesteesia
		Hüpesteesia	Neuropaatia
		Hüperkineesia	Maitsemuutused
		Maitsetundlikkuse kadu	
Silma kahjustused		Konjunktiviit	Endoftalmiit
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kurtus
			Tinnitus
Südame häired		Palpitatsioonid	Südameseiskus
		Tahhükardia	Müokardiinfarkt
			Kodade fibrillatsioon
			Supraventrikulaarne tahhükardia
			Arütmia
			Bradükardia
			Ebanormaalne EKG
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Hüpertensioon	Perifeerne isheemia
		Vasospasm	
		Nahaõhetus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus	Hüüpoksia	Striidor
		Veniokse	Pitsitustunne kurgus
		Bronhospasm	Infiltratsioonid kopsudes
		Köha	Pleuraefusioon
			Hingamiskahina nõrgenemine
			Hingamishäired
Seedetrakti häired	Oksendamine	Seedetrakti verejooks	Gastroenteriit
	Iiveldus	Haavandiline stomatiit	Keelehaavandid
	Diarröa	Stomatiit	Gingiviit
		Kõhuvalu	Luksumine
		Düspepsia	Rõhatised
		Kõhukinnisus	Suukuivus
		Meteorism	
Maksa ja sapiteede häired		Ebanormaalne maksafunktsioon	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelemine	Bulloossed vedelikukogumid	Makulo-papulaarne lööve
	Urtikaaria	Erütematoosne lööve	Nahakahjustus
	Lööve		
	Hüperhidroos		
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu	Jalavalu
		Müalgia	Hüpertoonia
		Luuvalu	
		Seljavalu	
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria
			Uriinipidamatus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
			Vähenenud uriinihulk
			Polüuuria
			Ebanormaalne neerufunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Lihasvärinad	Valu rinnus	Kopsuturse
	Palavik	Gripilaadsed sümptomid	Perifeersed tursed
	Väsimus	Mukosiit	Periorbitaalne turse
		Turse suus	Limaskestade haavandumine
		Tursed	Marrastused infusioonikohal
		Asteenia	Infusioonikoha dermatiit
		Jõuetus	Infusioonikoha valu
		Temperatuuri muutuse tunne	
		Infusioonikoha reaktsioon	
		Valu	

Turustamisjärgsel perioodil täheldatud kõrvaltoimed

Infusiooniga seotud reaktsioonid: Täheldatud on tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud reaktsioone, sh bronhospasmi, hüpooksiat, sünnikoopi, kopsuinfiltreid, ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS), hingamisseiskust, müokardiinfarkti, arütmiaid, ägedat südamepuudulikkust ja südameseiskust. MabCampath'i manustamise järgselt on teatatud raske anafülaktilise või muu ülitundlikkusreaktsiooni, sh anafülaktilise šoki ja angioödeemi, tekkest. Nõuetekohase eelravi ja annuse järk-järgulise tõstmise abil on võimalik neid sümptomeid leevendada või vältida (vt lõik 4.4).

Infektsioonid ja infestatsioonid: Tõsised ning mõnikord surmaga lõppevad viiruslikud (nt adenoviirus, paragripp, B-hepatiit, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)), bakteriaalsed (sh tuberkuloos ja atüüpilised mükobakterioosid, nokardioos), algloomadest põhjustatud infektsioonid (nt *Toxoplasma gondii*) ja seeninfektsioonid (nt rinotsebraalne muukormükoos), sealhulgas latentsete infektsioonide reaktiivsioonist tingitud infektsioonid, on ilmnunud ravimi turustamisjärgsel perioodil. Soovitav infektsioonivastane profülaktiline ravi näib olevat PCP ja herpesviiruse infektsioonide ohu vähendamiseks efektiivne (vt lõik 4.4).

Teatatud on Epstein - Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsest häirest, mis mõnikord on olnud fataalne.

Vere ja lümfisüsteemi häired: teatatud on rasketest veritsusreaktsioonidest.

Immuunsüsteemi häired: Teatatud on tõsistest ning mõnikord surmaga lõppenud autoimmuunsetest nähtudest sh autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast, autoimmuunsest trombotsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, Guillain-Barré sündroomist ja selle kroonilisest vormist, kroonilisest põletikulisest demüeliniseerivast polüradikuloneuropaatiast. Täheldatud on ka positiivset Coombsi testi. Samuti on teatatud surmaga lõppenud transfusiooniga seotud hülgamisreaktsioonist (TAGVHD).

Ainevahetus- ja toitumishäired: teatatud on surmaga lõppenud tuumori lüüsi sündroomist.

Närvisüsteemi häired: trombotsütopeeniaga patsientidel on esinenud surmaga lõppenud intrakraniaalset hemorraagiat.

Südame häired: Südame paispuudulikkusest, kardiomiopaatiaast ja väljutusfraktsiooni langusest on teatatud haigetel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ravimitega.

4.9 Üleannustamine

Patsientidele on manustatud MabCampath'it kuni 240 mg-ste korduvate ühikannustena. Sellistel patsientidel võib 3. ja 4. astme kõrvaltoimete, näiteks palaviku, vererõhulanguse ja aneemia esinemissagedus olla kõrgem. MabCampath'il puudub spetsiifiline antidoot. Ravi seisneb MabCampath'i manustamise lõpetamises ja toetusravi rakendamises.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC04.

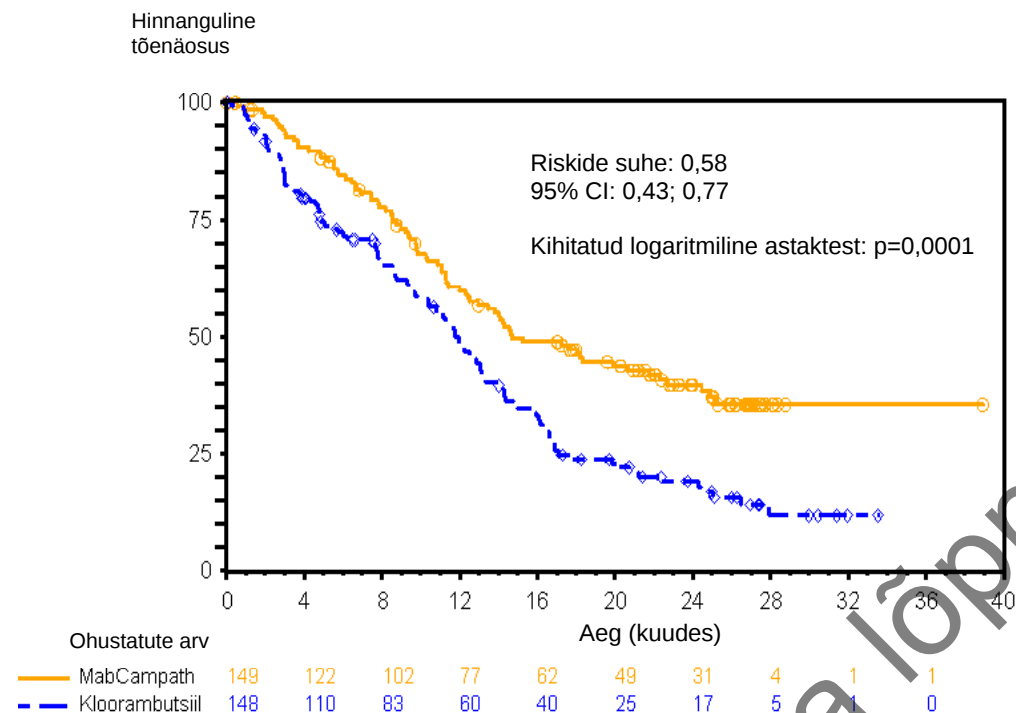
Alemtuzumab on geneetiliselt sünteesitud inimesele omaseks muudetud IgG1 κ-monoklonaalne antikeha. See on spetsiifiline 21...28 kD lümfotsüütide rakupinna glükoproteiinile (CD52), mis avaldub eeskätt normaalsete ja pahaloomuliste perifeerse vere B- ja T-lümfotsüütide pinnal. Alemtuzumab on loodud nii, et koos komplementaarsust määravat piirkonda roti IgG2a monoklonaalsest antikehast viidi inimese immunoglobuliin IgG1 molekuli.

Alemtuzumab põhjustab lümfotsüütide lüüsi, seondudes tugevalt avalduva, mittemoduleeriva CD52 antigeeniga, mis esineb loomulikult kõigil B- ja T-lümfotsüütidel ning monotsüütidel, tümötsüütidel ja makrofaagidel. Antikeha vahendab komplemendi sidumise ja antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse kaudu lümfotsüütide lüüsi. Antigeeni on avastatud väikesel protsendil (<5%) granulotsüütidel, kuid mitte erütrotsüütidel ega trombotsüütidel. Alemtuzumab ei kahjusta ilmselt vere tüvirakke ega eelrakke.

Esimeese rea ravi saavad B-KLL-iga patsiendid

MabCampath'i ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi avatud randomiseeritud võrdlusuuringus esmakordselt ravi saavatel (varasema ravita) Rai I...IV staadiumi B-KLL-i põdevatel patsientidel, kes vajasisid ravi (uuring 4). MabCampath osutus kloorambutsiilist efektiivsemaks esmase tulemusnäitajana mõõdetud progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) põhjal (vt joonis 1).

Joonis 1: Progressioonivaba elulemus esimese rea ravi uuringus (ravigruppide kaupa)



Sekundaarseteks eesmärkideks olid täielik ravivastus (*complete response*, CR) ning üldine ravivastus (CR või osaline ravivastus) 1996 NCIWG kriteeriumide järgi, ravivastuse kestus, aeg alternatiivse ravini ja kahe ravisuuna ohutus.

Kokkuvõtte esimese rea ravi saavate patsientide populatsioonist ja uuringu tulemustest

	Sõltumatu ülevaade ravivastuse esinemissagedusest ja kestusest		
	MabCampath n=149	Kloorambutsiil n=148	P väärtus
Vanuse mediaan (aastates)	59	60	Pole rakendatav
Haiguse III/IV staadium Rai järgi	33,6%	33,1%	Pole rakendatav
Üldine ravivastuse määr	83,2%	55,4%	<0,0001*
Täielik ravivastus	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-negatiivne****	7,4%	0,0%	0,0008*
Osaline ravivastus	59,1%	53,4%	Pole rakendatav
Ravivastuse kestus**, CR või PR (kuudes)	N=124 16,2 (11,5; 23,0)	N=82 12,7 (10,2; 14,3)	Pole rakendatav
K-M median (95% usaldusintervall)			
Aeg alternatiivse ravini (kuudes)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
K-M mediaan (95% usaldusintervall)			

*Pearsoni chi-ruudu test või Exact-test

** Parima vastuse kestus

*** logaritmiline astaktest, kihitatud Rai –grupi põhjal (staadiumid I-II vs III-IV)

**** 4 värviga voog

Tsütogeneetilised analüüsid esimese rea ravi saavatel B-KLL-iga patsientidel:

B-KLL-i tsütogeneetilist profiili peetakse üha enam oluliseks prognostiliseks informatsiooniks ning see võib ennustada, kuidas organism reageerib teatud ravile. Esmakordselt ravi saanud patsientidest (n=282), kellel 4. uuringus olid olemas tsütogeneetilised andmed (FISH), leiti kromosoomaberratsioonid 82%, normaalne kariotüüp leiti 18%. Kromosoomaberratsioonid jaotati vastavalt Döhneri hierarhilisele mudelile. Esmast ravi saavatel patsientidel, keda raviti kas MabCampath'i või kloorambutsiiliga, oli 21 patsiendil 17 p deletsioon, 54 patsiendil 11 q deletsioon, 34 patsiendil oli trisoomia 12, 51 patsiendil normaalne kariotüüp ja 67 patsiendil ainult 13q deletsioon.

Üldise ravivastuse määr (ORR) oli MabCampath'iga kõrgem kui kloorambutsiiliga nendel patsientidel, kellel oli suvaline 11q deletsioon (87% v 29%; $p<0,0001$) või üksik 13q deletsioon (91% v 62%; $p=0,0087$). 17p deletsiooniga patsientidel, kes said ravi MabCampath'iga, leiti suundumus ORR-i paranemise poole (64% v 20%; $p=0,0805$). Täielik remissioon saavutati MabCampath'iga samuti paremini patsientidel, kellel oli üksik 13q deletsioon (27% v 0%; $p=0,0009$). PFS-i mediaan oli parem MabCampath'iga ravitud patsientidel, kellel oli üksik 13q deletsioon (24,4 v 13,0 kuud; $p=0,0170$ kihitatud Rai staadiumite põhjal). Suundumust PFS-i paranemisele täheldati patsientidel, kellel oli 17p deletsioon, trisoomia 12 ja normaalne kariotüüp, mis ei olnud väikese valimi tõttu siiski statistiliselt oluline.

CMV analüüsimine PCR-iga:

Esmakordselt ravi saavatel patsientidel tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringu käigus (uuring 4) testiti MabCampath'i rühma patsiente iga nädal CMV suhtes, kasutades PCR-meetodit (polümeraasahela reaktsioon) ravi algusest lõpuni ning kahel ravijärgsel kuul iga kahe nädala järel. Selles uuringus teatati asümptomaatilise PCR-positiivsest CMV leiust 77 patsiendil 147-st MabCampath'iga ravitud patsiendist (52,4%); sümptomaatilise CMV-infektsioonist teatati harvem – 23 patsiendil 147-st MabCampath'iga ravitud patsiendist (16%). MabCampath'i haaras said antiviraalset ravi 36 patsienti 77-st asümptomaatilise CMV-positiivsest patsiendist (46,8%) ja 47 patsiendil 77-st (61%) katkestati ravi MabCampath'iga. Asümptomaatilise positiivse CMV või sümptomaatilise positiivse CMV olemasolu ravi ajal MabCampath'iga ei mõjutanud mõõdetaval määral progressioonivaba elulemust (PFS).

Eelnevalt ravitud B-KLL-iga patsiendid:

MabCampath'i efektiivsuse hindamine põhineb üldise ravivastuse ja elulemuse andmetel. Järgnevas tabelis on toodud andmed kolmest mittekontrollitud B-KLL uuringust:

Efektiivsuse parameetrid	1. uuring	2. uuring	3. uuring
Patsientide arv	93	32	24
Diagnostiline grupp	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (B-KLL) patsiendid, kelle ravi alküleerivate ainetega ning fludarabiiniga ei andnud tulemust	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (B-KLL) patsiendid, kelle konventsionaalne kemoteraapia ei andnud tulemust või haigus ägenes	B-rakulise kroonilise lümfoleukeemia (+ PLL) patsiendid, kelle ravi fludarabiiniga ei andnud tulemust või haigus ägenes
Keskmine vanus (aastad)	66	57	62
Haiguse näitajad (%)			
Rai staadium III/IV	76	72	71
B sümptomid	42	31	21
Eelnenud ravid (%)			
Alküleerivad ained	100	100	92
Fludarabiin	100	34	100
Eelnenud raviskeemide arv	3 (2...7)	3 (1...10)	3 (1...8)

Efektiivsuse parameetrid	1. uuring	2. uuring	3. uuring
(vahemik)			
Esmane annustamisskeem	Astmeline tõus 3 mg-st kuni 10 mg kuni 30 mg-ni	Astmeline tõus 10 mg-st kuni 30 mg-ni	Astmeline tõus 10 mg-st kuni 30 mg-ni
Lõplik annustamisskeem	30 mg i.v 3 x nädalas	30 mg i.v 3 x nädalas	30 mg i.v 3 x nädalas
Üldine ravivastuse määr (%)	33	21	29
(95% usaldusvahemik)	(23...43)	(8...33)	(11...47)
Täielik ravivastus	2	0	0
Osaline ravivastus	31	21	29
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes)	7	7	11
(95% usaldusvahemik)	(5...8)	(5...23)	(6...19)
Aja mediaan ravivastuse saavutamiseni (kuudes)	2	4	4
(95% usaldusvahemik)	(1...2)	(1...5)	(2...4)
Progresioonivaba elulemus (kuudes)	4	5	7
(95% usaldusvahemik)	(3...5)	(3...7)	(3...9)
Elulemus (kuudes): (95% usaldusvahemik)			
Kõik patsiendid	16 (12...22)	26 (12...44)	28 (7...33)
Ravivastusega patsiendid	33 (26...NR)	44 (28...NR)	36 (19...NR)

NR = "not reached"

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetikat kirjeldati B-rakulise kroonilise lümfoleukeemiaga (B-KLL), MabCampath'iga varasemalt ravimata patsientidel, kelle eelnev ravi puriini analoogidega ei andnud tulemust. MabCampath'it manustati veenisiseses infusiooni teel 2 tunni jooksul, vastavalt soovituslikule annustamisskeemile, alates annusest 3 mg kuni annuseni 30 mg 3 korda nädalas, kuni 12 nädalat. MabCampath'i farmakokineetika järgis 2-kambrilist mudelit ning eliminatsioonikineetika oli mitte-lineaarne. Pärast viimase 30 mg annuse manustamist oli jaotusruumala mediaan püsitasakaalu tingimustes 0,15 l/kg (vahemik 0,1...0,4 l/kg), mis viitab sellele, et ravim jaotub põhiliselt ekstratsellulaarses vedelikus ning plasmas. Korduva manustamise järel vähenes süsteemne kliirens retseptor-vahendatud kliirensi vähenemise tõttu (st CD52 retseptorite kadu perifeerias). Korduva manustamise ning sellest tingitud plasma kontsentratsiooni kuhjumise tõttu järgis eliminatsioon null-järku kineetikat. Esimese 30 mg annuse poolväärtusaeg oli 8 tundi (vahemik: 2...32 tundi) ning viimase manustatud 30 mg annuse puhul oli see 6 päeva (vahemik: 1...14 päeva). Püsitasakaalu kontsentratsioon saavutati pärast ligikaudu 6-nädalast annustamist. Ei täheldatud ühtegi olulist erinevust farmakokineetikas mees- ning naispatsientide vahel, ega ilmnenud vanusest tingitud toimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Alemtuzumabi prekliinilised uuringud loomadel piirduvad *cynomolgus*-ahviga, sest mitteprimaatsetel liikidel CD52 antigeen ei avaldu.

Sellel liigil oli kõige levinumaks raviga seotud toimeks lümfotsütopeenia. Korduvannuse uuringus täheldati kergest kumulatiivset toimet lümfotsüütide vähenemise astmele, võrreldes üksikannuse uuringuga. Pärast annustamise lõppu oli lümfotsüütide vähenemine kiiresti pöörduv. Pärast veenisisesest või nahaalust manustamist iga päev 30 päeva jooksul täheldati pöörduvat neutropeeniat, kuid seda ei esinenud pärast üksikannuseid ega manustamist iga päev 14 päeva jooksul. Luuüdi proovide histopatoloogilised uuringud ei ilmutanud mingeid ravile omistatavaid märkimisväärsed muutusi. Veenisisesed 10 ja 30 mg/kg üksikannused põhjustasid mõõdukat või rasket annusest olenevat hüpotensiooni, millega kaasnes kerge tahhükardia.

Lümfoidsetes kudedes ja mononukleaarses fagotsüütsüsteemis täheldati seondumist Fab-fragmentidega. Märkimisväärset Fab-seondumist täheldati ka isaslooma suguelundkonnas (munandimanused, seemnevedelik, seemnepõiekesed) ja nahas.

Nimetatud toksilisusuuringutest ei tulenenud muid leide, mis pakuksid kliinilise kasutamise seisukohalt olulist informatsiooni.

Kantserogeense ja mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole MabCampath'iga lühiajalisi ega kestvaid loomuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
polüsorbaat 80
kaaliumkloriid
kaaliumdivesinikfosfaat
naatriumkloriid
kahealuseline naatriumfosfaat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kokkusobimatusi teiste ravimitega ei ole teada. Teisi ravimeid ei tohi siiski lisada MabCampath'i infusiooni hulka ega samaaegselt manustada sama veenitee kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 3 aastat

Lahustatud ravim: MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante. MabCampath'it tuleb kasutada 8 tunni jooksul pärast lahustamist. Lahuseid võib hoida temperatuuril 15 °C...30 °C või külmkapis. See on lubatud ainult siis, kui lahuse valmistamine on toimunud rangelt aseptilistes tingimustes ning lahus on valguse eest kaitstud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Kasutamiskvaliteet ravimi säilitustingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml kontsentrati sisaldav läbipaistvast, I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud kummikorgiga. Pakendi suurus: karp 3 viaaliga.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb viaali sisu kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui selles on tahkeid osakesi või kontsentrati on värvunud, siis ei tohi viaali kasutada.

MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante, mistõttu on soovitatav valmistada MabCampath'i intravenoosse infusiooni lahus aseptikanõudeid järgides ning manustada lahjendatud infusioonilahus 8 tunni jooksul pärast valmistamist, kaitstuna valguse eest. Vajalik kogus viaali sisu tuleb lisada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahusele. Lahuse segamiseks tuleb kotti õrnalt keerata. Lahuse valmistamisel tuleb olla hoolikas, et säiliks valmislahuse steriilsus, eriti kuna see ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Teisi ravimeid ei tohi MabCampath'i infusioonilahusesse lisada ega manustada samaaegselt sama veenitee kaudu (vt lõik 4.5).

MabCampath'i lahuse käsitsemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitatav on kasutada latekskindaid ja kaitseprille, et vältida ravimiga kokkupuudet ampulli purunemise või juhusliku lekke korral. Naised, kes on rasedad või plaanivad rasestumist, ei tohi MabCampath'iga kokku puutuda.

Tuleb järgida õige käsitsemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/193/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 06/07/2001
Viimane müügiloa uuendamise kuupäev: 10/07/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

LISA II

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA
HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII
VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgia

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berliin
Saksamaa

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Müügiloa hoidja peab hariva brošüüri detailide osas kokku leppima kohaliku raviametiga.

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik ravimit MabCampath välja kirjutavad arstid on saanud arsti infopaki, mis sisaldab järgmist:

- Hariv brošuur
- Ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) ja pakendi infoleht ning märgistus

hariv brošüür peab sisaldama järgmisi punkte

- Oportunistlike infektsioonide, eriti CMV vireemia risk
- Soovitus vältida vaktsinatsiooni elusvaktsiinidega vähemalt 12 kuud pärast ravi MabCampath'iga

- Infusioonireaktsioonide risk
 - Premedikatsiooni vajadus
 - Ülitundlikkusreaktsioonide vastane ravi, kaasa arvatud elustamisvahendid, peavad olema ravimi manustamise ajal käepärast
 - Infusioonireaktsioonide risk on kõige kõrgem esimesel ravinädalal
 - Kui reaktsioon on mõõdukas või raske, tuleb annustamist jätkata samal tasemel (st ilma annust tõstmata), kuni iga annust talutakse hästi
 - Kui ravi on katkestatud rohkem kui 7 päevaks, tuleb MabCampath'i manustamist jätkata annust järk-järgult tõstes

• MUUD TINGIMUSED

Kui Inimravimite komitee ei ole määranud teisiti, jätkab müügiloa hoidja iga-aastaste perioodiliste ohutusaruannete (PSUR) esitamist.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja täiendavaid ravimiohutuslaseid tegevusi vastavalt ravimiohtuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa Taotlus moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaanis 3.3 ja igas järgnevas Inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt Inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab iga uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud samaaegselt perioodilise ohutusaruandega.

Lisaks peab uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud

- Kui on laekunud uus informatsioon, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohtuse plaanile või riski minimeerimise tegevustele.
- 60 päeva jooksul, kui oluline (ravimiohtuse või riski minimeerimise) eesmärk on saavutatud
- Euroopa Raviameti palvel

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MabCampath 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Alemtuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 10 mg alemtuzumabi.
Iga ampull sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, kahealuseline naatriumfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 x 3 ml ampulli
30 mg/3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Kasutusvalmis ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/193/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
AMPULL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabCampath 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Alemtuzumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 mg/3 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MabCampath 30 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Alemtuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 30 mg alemtuzumabi.
Iga viaal sisaldab 30mg alemtuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, kahealuseline naatriumfosfaat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 x 1 ml viaali
30 mg/ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Kasutusvalmis ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C-8°C).
Mitte hoida sügavkülmas.
Valguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

10 ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE
--

Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Müügiloa hoidja:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holland.

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/193/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MabCampath 30 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Alemtuzumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

MabCampath 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Alemtuzumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on MabCampath ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MabCampath'i kasutamist
3. Kuidas MabCampath'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MabCampath'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON MABCAMPATH JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

MabCampath'it kasutatakse kroonilist lümfotsütaarset leukeemiat (KLL) – lümfotsüütide (vere valgeliblede liik) kasvajat põdevate patsientide raviks. Seda kasutatakse nendel patsientidel, kellele kombinatsioonravi fludarabiiniga (leukeemiaravis kasutatav teine ravim) ei sobi.

MabCampath'i toimeaine alemtuzumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalne antikeha on antikeha (valgu liik), mis on ette nähtud ära tundma organismi teatud rakkudes olevat antigeeniks nimetatavat spetsiifilist struktuuri ja sellega seonduma. KLL-i korral moodustub liiga palju lümfotsüüte. Alemtuzumab seondub lümfotsüütide pinnal oleva glükoproteiiniga (valk, mida katavad suhkrumolekulid). Selle seondumise tulemusena lümfotsüüdid surevad ja see aitab KLL-i kontrollida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE MABCAMPATH'I KASUTAMIST

Ärge kasutage MabCampath'it, kui:

- te olete allergiline alemtuzumabi või sarnase päritoluga valkude või mõne MabCampath'i koostisosa suhtes (vt lõik 6 „Lisainfo“). Raviarst informeerib teid sellest;
- te põete mõnda nakkushaigust;
- teil on HIV-nakkus;
- teil on mõni teine aktiivne pahaloomuline kasvaja;
- te olete rase (vt ka „Rasedus“).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga MabCampath

Kui teile manustatakse MabCampath'it **esmakordselt**, siis võite endal täheldada kõrvaltoimeid varsti pärast esimesi infusioone (vt lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”). Need toimed ravi jätkudes järk-järgult vähenevad.

Arst võib teile lisaks anda:

- **steroide, antihistamiine või valuvaigisteid** (mida kasutatakse palaviku korral), et mõnda kõrvaltoimet vähendada.

MabCampath'i annust ei suurendata enne, kui kõrvaltoimed on vähenenud.

Ravi MabCampath'iga võib vähendada teie loomulikke vastupanuvõimet nakkustele.

- **antibiootikume ja viirusevastaseid aineid** täiendava kaitse saavutamiseks.

Ravi ajal MabCampath'iga ja vähemalt 2 kuu vältel pärast ravi lõppu uuritakse teid teatud tüüpi viirusinfektsiooni – *CMV (tsütomegaloviirus)* – sümptomite suhtes.

Arst jälgib teid hoolikalt, kui:

- te **põete südamehaigust või teil esinevad valud rindkeres** ja/või te **kasutate vererõhku alandavaid ravimeid**, sest MabCampath võib neid seisundeid halvendada. Nende haigustega patsientidel võib olla suurem südamerabanduse risk;
- te olete varem saanud **tsütotoksilist keemiaravi või üldravimeid**, millel on suur südamekahjustuse põhjustamise risk. Teie arst võib MabCampath'i kasutamise ajal soovida jälgida teie südame funktsiooni (EKG, südame löögisagedus, kehakaal);
- teil on muid MabCampath'i kasutamisest põhjustatud kõrvaltoimeid, kõige sagedamini vere muutusi. Raviarst jälgib hoolikalt ravitoimeid ja edenemist, viies selleks läbi vajalikke uuringuid ning tehes regulaarselt vereanalüüse;
- te olete vanem kui 65-aastane, sest teie taluvus selle ravimi suhtes võib olla halvem kui teistel patsientidel.

Infusiooni ajal võib teil tekkida **allergiline või ülitundlikkusreaktsioon** MabCampath'i lahuse suhtes, eriti ravimis sisalduva valgu suhtes. Kui see juhtub, rakendab arst asjakohast ravi.

MabCampath'i ravikuuri järgselt võib mistahes veretoote **ülekande** tagajärjel tekkida surmaga lõppev reaktsioon. Seetõttu soovitage rääkida oma arstiga **veretoodete kiiritisest** enne ülekannet. Te peate teavitama oma arsti mistahes ebatavalistest sümptomitest, mida te kogete pärast ülekannet.

MabCampath'it ei soovitata kasutada alla 17-aastastel lastel ning neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti **tuleb vältida** MabCampath'i manustamist 3 nädala jooksul pärast **teiste vähivastaste ravimite** kasutamist.

Samuti ei tohi teid ravi ajal ja vähemalt 12 kuud pärast ravi lõppu vaktsineerida elus viirusvaksineerimisega. Enne igasugust vaktsineerimist konsulteerige raviarstiga.

Rasedus

MabCampath'it ei tohi manustada rasedatele, mistõttu:

- kui olete rase või esineb raseduse võimalus, siis rääkige sellest kohe arstile;
- kui olete viljastumisvõimeline naine või eostamisvõimeline mees, siis enne ravi alustamist, ravi ajal ja 6 kuud pärast seda peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Imetamine

Enne ravi alustamist peate imetamise lõpetama ning seda ei tohi uuesti alustada enne kui vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu ning arsti käest vastava nõu küsimist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

MabCampath'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski peate olema ettevaatlik, sest on esinenud segasust ja unisust. Küsige nõu raviarsti käest.

3. KUIDAS MABCAMPATH'IT KASUTADA

MabCampath'it manustatakse tilkinfusioonina mõnesse teie veeni (vt ka meditsiini- või tervishoiutöötajatele mõeldud teave).

Iga kord, kui teile MabCampath'it manustatakse, võtab kogu lahuse verre jõudmine aega ligikaudu 2 tundi.

Ravi MabCampath'iga võib kesta kuni **12 nädalat**, sõltuvalt ravi tulemustest.

Esimesel nädalal suurendab arst MabCampath'i annust aeglaselt, et vähendada kõrvaltoimete tekke võimalust ning lasta teie organismil MabCampath'iga paremini harjuda.

Kui teil tekivad varased kõrvaltoimed, võidakse esialgseid väiksemaid annuseid korrata, kuni kõrvaltoimed kaovad või vähenevad. Raviarst jälgib teid hoolikalt ning otsustab, missugune on õige MabCampath'i annus, mida teile terve ravikuuri jooksul manustada.

Kui MabCampath'it on manustatud rohkem kui ette nähtud

Teie arst rakendab kõrvaltoimete ilmnemisel vastavat ravi.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka MabCampath põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete vähendamiseks võib raviarst määrata teile teisi ravimeid või muuta annust (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga MabCampath”).

Rasked kõrvaltoimed, sealhulgas raskendatud hingamine, kopsupõletik, tugevalt väljendunud hingeldus, minestamine, südameinfarkt, madal punaste vereliblede ning vereliistakute sisaldus, infektsioonid, koljusisene verejooks (intrakraniaalne hemorraagia) on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Üliaktiivse immuunsüsteemiga seotud haigused, mille korral teie immuunsüsteem ründab keha, võivad viia olukorrani, kus punaste vereliblede, vereliistakute ja/või valgete vereliblede hulk on liiga madal, või närvihairete tekkimiseni ning see võib samuti eluohtlik olla. **Öelge oma arstile kohe, kui teil tekib mõni nimetatud kõrvaltoimetest.**

Lisaks on testimine näidanud antikehade olemasolu, mis võivad hävitada punaliblesid (Coombs'i test).

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes vähemalt ühel patsiendil 10-st):

Tavaliselt tekib esimesel nädalal pärast ravi algust üks või enam neist kõrvaltoimetest:

- palavik, külmavärinad, higistamine, iiveldus, oksendamine, madal vererõhk, madal valgete/punaste vererakkude tase, infektsioonid sh kopsupõletik ja veremürgistus, ärritus ja/või

villid suupiirkonnas, madal vereliistakute (trombotsüütide) tase, väsimus, lööve, sügelus, punased, nahast kõrgemad kahjustusalad, hingeldus, peavalu, kõhulahtisus ja isutus. Need on tavaliselt kerged või mõõdukad nähud, mis ravikuuri ajal järk-järgult vähenevad.

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes ühel kuni 10-l patsiendil 100-st):

- kõrge vererõhk, südame löögisageduse kiirenemine või aeglustumine, südamepekslemine, veresoonte kokkutõmme;
- näo punetus, naha verevalumid;
- maitseaistingu muutused;
- puuetundlikkuse vähenemine;
- peapööritus, pearinglus, minestamine, vappuvad või värisevad liigutused, rahutus;
- silmapõletik (nt konjunktiviit);
- torkimis- või põletustunne nahal;
- maksafunktsiooni häire, kõhukinnisus, seedehäire, kõhugaasid;
- kopsu-, kurgu- ja/või nina kõrvalurgete põletik, ärritus ja/või pitsitustunne, kudedehapnikuvaegus, köha, veriköha;
- verejooksud kõhuõõnes (nt maos ja seedetraktis);
- süstekoha reaktsioonid, sh punetus, paistetus, valu, verevalum, põletik;
- halb üldenesetunne, nõrkus, valu keha erinevates piirkondades (lihased, selg, rind, luud, liigesed, magu ja soolestik);
- kehakaalu langus, dehüdratsioon, janu, tursed jalgade alaosas, kehatemperatuuri muutuse tunne, madal kaltsiumi või naatriumi tase veres;
- gripitaolised sümptomid;
- mädanik, naha punetus või allergilised nahareaktsioonid, villid nahal;
- segasus, ärevus, depressioon, unetus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes ühel kuni 10-l patsiendil 1000-st):

- luuüdi häired;
- südamehäired (südameseiskus, südameinfarkt, paispuudulikkus, ebaregulaarne pulss);
- veresüsteemi häired (hüübimishäired, valgu vähenemine, madal kaaliumi tase);
- kõrge veresuhkur, diabeedi ägenemine;
- igemete veritsus ja põletik, villid keelel, ninaverejooksud;
- vedeliku kogunemine kopsudes, hingamisraskus, kähe heli hingamisel, nohu, ebanormaalne leid kopsudes, lümfinäärmete häired;
- närvilisus; mõtlemishäired;
- tursed silmatümbruse piirkonnas;
- kumin kõrvus, kurtus;
- luksumine, röhitsemine;
- hääle kähedus;
- neerufunktsiooni häire;
- peensoole paralüüs;
- impotentsus;
- ebakindlus, suurenenud lihaspinge;
- ebataoline suurenenud või muutunud puuetundlikkus;
- ebataoline aisting/tunne või liigutused;
- valu urineerimisel, uriinihulga vähenemine, urineerimissageduse tõus, veri uriinis, uriinipidamatus;
- tuumori lüüsi sündroom (ainevahetuse häire mis võib alata küljevaluga ja vere esinemisega uriinis).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS MABCAMPATH'IT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage MabCampath'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil (Kõlblik kuni) ja ampulli etiketil (EXP). Kõlblikkusaeg viitab kuu voimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

MabCampath tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul pärast lahustamist. Selle aja jooksul võib lahust säilitada temperatuuril 15°C...30°C või külmkapis.

Ärge kasutage MabCampath'it, kui te märkate enne manustamist lahuses mis tahes vöörosakesi või värvimuutust.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Teie arst hävitab ravimid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida MabCampath sisaldab

Toimeaine on alemtuzumab.

Üks ml sisaldab 10 mg alemtuzumabi. Iga ampull sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

Abiained on dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, kahealuseline naatriumfosfaat, süstevesi.

Kuidas MabCampath välja näeb ja pakendi sisu

MabCampath on klaasampullis olev infusioonilahuse kontsentraat.

Iga MabCampath'i karp sisaldab 3 ampulli.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berliin, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.,
Tel: +31 35 699 1200

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**
Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32712600

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Esimesel nädalal manustatakse MabCampath'it 1. päeval 3 mg, 2. päeval 10 mg ja 3. päeval 30 mg, sõltuvalt taluvusest. Seejärel manustatakse MabCampath'it 30 mg 3 korda nädalas, ülepäeviti, kuni 12 nädalat.

Enne manustamist tuleb ampulli sisu kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui ampullis on tahkeid osakesi või lahus on värvi muutnud, ei tohi seda lahust kasutada.

MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante, mistõttu tuleb MabCampath'i intravenoosse infusiooni lahus valmistada aseptikanõudeid järgides ning manustada lahjendatud infusioonilahus 8 tunni jooksul pärast valmistamist, kaitstuna valguse eest. Vajalik kogus ampulli sisu tuleb lisada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahusele, kasutades selleks steriilset, madala valgusiduvusega, mittekiulist, 5 µm filtrit.

Lahuse segamiseks tuleb kotti õrnalt keerata. Lahuse valmistamisel tuleb olla hoolikas, et säiliks valmislahuse steriilsus, eriti seetõttu, et see ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Teisi ravimeid ei tohi MabCampath'i infusioonilahusesse lisada ega manustada samaaegselt sama veenitee kaudu.

MabCampath'i lahuse käsisemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitav on kasutada latekskindaid ja kaitseprille, et vältida ravimiga kokkupuudet ampulli purunemise või juhusliku lekke korral. Naised, kes on rasedad või plaanivad rasestumist, ei tohi MabCampath'it käsitseda.

Tuleb järgida õige käsitlemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

MabCampath 30 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Alemtuzumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on MabCampath ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MabCampath'i kasutamist
3. Kuidas MabCampath'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MabCampath'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON MABCAMPATH JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

MabCampath'it kasutatakse kroonilist lümfotsütaarset leukeemiat (KLL) – lümfotsüütide (vere valgeliblede liik) kasvajat põdevate patsientide raviks. Seda kasutatakse nendel patsientidel, kellele kombinatsioonravi fludarabiiniga (leukeemiaravis kasutatav teine ravim) ei sobi.

MabCampath'i toimeaine alemtuzumab on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalne antikeha on antikeha (valgu liik), mis on ette nähtud ära tundma organismi teatud rakkudes olevat antigeeniks nimetatavat spetsiifilist struktuuri ja sellega seonduma. KLL-i korral moodustub liiga palju lümfotsüüte. Alemtuzumab seondub lümfotsüütide pinnal oleva glükoproteiiniga (valk, mida katavad suhkrumolekulid). Selle seondumise tulemusena lümfotsüüdid surevad ja see aitab KLL-i kontrollida.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE MABCAMPATH'I KASUTAMIST

Ärge kasutage MabCampath'it, kui:

- te olete allergiline alemtuzumabi või sarnase päritoluga valkude või mõne MabCampath'i koostisosa suhtes (vt lõik 6 „Lisainfo”). Raviarst informeerib teid sellest;
- te põete mõnda nakkushaigust;
- teil on HIV-nakkus;
- teil on mõni teine aktiivne pahaloomuline kasvaja;
- te olete rase (vt ka „Rasedus”).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga MabCampath

Kui teile manustatakse MabCampath'it **esmakordselt**, siis võite endal täheldada kõrvaltoimeid varsti pärast esimesi infusioone (vt lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”). Need toimed ravi jätkudes järkjärgult vähenevad.

Arst võib teile lisaks anda:

- **steroide, antihistamiine või valuvaigisteid** (mida kasutatakse palaviku korral), et mõnda kõrvaltoimet vähendada.

MabCampath'i annust ei suurendata enne, kui kõrvaltoimed on vähenenud.

Ravi MabCampath'iga võib vähendada teie loomulikke vastupanuvõimet nakkustele.

- **antibiootikume ja viirusevastaseid aineid** täiendava kaitse saavutamiseks.

Ravi ajal MabCampath'iga ja vähemalt 2 kuu vältel pärast ravi lõppu uuritakse teid teatud tüüpi viirusinfektsiooni – *CMV (tsütomegaloviirus)* – sümptomite suhtes.

Arst jälgib teid hoolikalt, kui:

- te **põete südamehaigust või teil esinevad valud rindkeres** ja/või te **kasutate vererõhku alandavaid ravimeid**, sest MabCampath võib neid seisundeid halvendada. Nende haigustega patsientidel võib olla suurem südamerabanduse risk;
- te olete varem saanud **tsütotoksilist keemiaravi või üldravimeid**, millel on suur südamekahjustuse põhjustamise risk. Teie arst võib MabCampath'i kasutamise ajal soovida jälgida teie südame funktsiooni (EKG, südame löögisagedus, kehakaal);
- teil on muid MabCampath'i kasutamisest põhjustatud kõrvaltoimeid, kõige sagedamini vere muutusi. Raviarst jälgib hoolikalt ravitoimeid ja edenemist, viies selleks läbi vajalikke uuringuid ning tehes regulaarselt vereanalüüse;
- te olete vanem kui 65-aastane, sest teie taluvus selle ravimi suhtes võib olla halvem kui teistel patsientidel.

Infusiooni ajal võib teil tekkida **allergiline või ülitundlikkusreaktsioon** MabCampath'i lahuse suhtes, eriti ravimis sisalduva valgu suhtes. Kui see juhtub, rakendab arst asjakohast ravi.

MabCampathi ravikuuri järgselt võib mistahes veretoote **ülekande** tagajärjel tekkida surmaga lõppev reaktsioon. Seetõttu soovitame rääkida oma arstiga **veretoodete kiiritisest** enne ülekannet. Te peate teavitama oma arsti mistahes ebatavalistest sümptomitest, mida te kogete pärast ülekannet.

MabCampath'it ei soovitata kasutada alla 17-aastastel lastel ning neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti tuleb **vältida** MabCampath'i manustamist 3 nädala jooksul pärast **teiste vähivastaste ravimite** kasutamist.

Samuti ei tohi teid ravi ajal ja vähemalt 12 kuud pärast ravi lõppu vaktsineerida elus viirusvaksineerimisega. Enne igasugust vaktsineerimist konsulteerige raviarstiga.

Rasedus

MabCampath'it ei tohi manustada rasedatele, mistõttu:

- kui olete rase või esineb raseduse võimalus, siis rääkige sellest kohe arstile;
- kui olete viljastumisvõimeline naine või eostamisvõimeline mees, siis enne ravi alustamist, ravi ajal ja 6 kuud pärast seda peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid abinõusid.

Imetamine

Enne ravi alustamist peate imetamise lõpetama ning seda ei tohi uuesti alustada enne kui vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppu ning arsti käest vastava nõu küsimist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

MabCampath'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski peate olema, sest on esinenud segasust ja unisust. Küsige nõu raviarsti käest.

3. KUIDAS MABCAMPATH'IT KASUTADA

MabCampath manustatakse tilkinfusioonina mõnesse teie veeni (vt ka meditsiini- või tervishoiutöötajatele mõeldud teave).

Iga kord, kui teile MabCampath'it manustatakse, võtab kogu lahuse verre jõudmine aega ligikaudu 2 tundi.

Ravi MabCampath'iga võib kesta kuni **12 nädalat**, sõltuvalt ravi tulemustest.

Esimesel nädalal suurendab arst MabCampath'i annust aeglaselt, et vähendada kõrvaltoimete tekke võimalust ning lasta teie organismil MabCampath'iga paremini harjuda.

Kui teil tekivad varased kõrvaltoimed, võidakse esialgseid väiksemaid annuseid korrata, kuni kõrvaltoimed kaovad või vähenevad. Raviarst jälgib teid hoolikalt ning otsustab, missugune on õige MabCampath'i annus, mida teile terve ravikuuri jooksul manustada.

Kui MabCampath'it on manustatud rohkem kui ette nähtud

Teie arst rakendab kõrvaltoimete ilmnemisel vastavat ravi.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka MabCampath põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete vähendamiseks võib raviarst määrata teile teisi ravimeid või muuta annust (vt lõik 2 „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga MabCampath”).

Rasked kõrvaltoimed, sealhulgas raskendatud hingamine, kopsupõletik, tugevalt väljendunud hingeldus, minestamine, südameinfarkt, autoimmuunsed nahud, madal punaste vereliblede ning vereliistakute sisaldus, infektsioonid, koljusisene verejooks (intrakraniaalne hemorraagia) on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga. Üliaktiivse immuunsüsteemiga seotud haigused, mille korral teie immuunsüsteem ründab keha, võivad viia olukorrani, kus punaste vereliblede, vereliistakute ja/või valgete vereliblede hulk on liiga madal, või närvihairete tekkimiseni ning see võib samuti eluohtlik olla. **Öelge oma arstile kohe, kui teil tekib mõni nimetatud kõrvaltoimetest.**

Lisaks on testimine näidanud antikehade olemasolu, mis võivad hävitada punaliblesid (Coombs'i test).

Väga sagedased kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes vähemalt ühel patsiendil 10-st):

Tavaliselt tekib esimesel nädalal pärast ravi algust üks või enam neist kõrvaltoimetest:

- palavik, külmavärinad, higistamine, iiveldus, oksendamine, madal vererõhk, madal valgete/punaste vererakkude tase, infektsioonid, sh kopsupõletik ja veremürgistus, ärritus ja/või

villid suupiirkonnas, madal vereliistakute (trombotsüütide) tase, väsimus, lööve, sügelus, punased, nahast kõrgemad kahjustusalad, hingeldus, peavalu, kõhulahtisus ja isutus.

Need on tavaliselt kerged või mõõdukad nähud, mis ravikuuri ajal järk-järgult vähenevad.

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes ühel kuni 10-l patsiendil 100-st):

- kõrge vererõhk, südame löögisageduse kiirenemine või aeglustumine, südamepekslemine, veresoonte kokkutõmme;
- näo punetus, naha verevalumid;
- maitseaistingu muutused;
- puuetundlikkuse vähenemine;
- peapööritus, pearinglus, minestamine, vappuvad või värisevad liigutused, rahutus;
- silmapõletik (nt konjunktiviit);
- torkimis- või põletustunne nahal;
- maksafunktsiooni häire, kõhukinnisus, seedehäire, kõhugaasid;
- kopsu-, kurgu- ja/või nina kõrvalurgete põletik, ärritus ja/või pitsitustunne, kudedehapnikuvaegus, kõha, verikõha;
- verejooksud kõhuõones (nt maos ja seedetraktis);
- süstekoha reaktsioonid, sh punetus, paistetus, valu, verevalum, põletik;
- halb üldenesetunne, nõrkus, valu keha erinevates piirkondades (lihased, selg, rind, luud, liigesed, magu ja soolestik);
- kehakaalu langus, dehüdratsioon, janu, tursed jalgade alaosas, kehatemperatuuri muutuse tunne, madal kaltsiumi või naatriumi tase veres;
- gripitaolised sümptomid;
- mädanik, naha punetus või allergilised nahareaktsioonid, villid nahal;
- segasus, ärevus, depressioon, unetus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad kliinilistes uuringutes 1...10-l patsiendil 1000-st):

- luuüdi häired;
- südamehäired (südameseiskus, südameinfarkt, paispuudulikkus, ebaregulaarne pulss);
- veresüsteemi häired (hüübimishäired, valgu vähenemine, madal kaaliumi tase);
- kõrge veresuhkur, diabeedi ägenemine;
- igemete veritsus ja põletik, villid keelel, ninaverejooksud;
- vedeliku kogunemine kopsudes, hingamisraskus, kähe heli hingamisel, nohu, ebanormaalne leid kopsudes, lümfinaärmehäired;
- närvilisus, mõtlemishäired;
- tursed silmaümbruse piirkonnas;
- kummin kõrvus, kurtus;
- luksumine, röhitsemine;
- hääle kähedus;
- neerufunktsiooni häire;
- peensoole paralüüs;
- impotentsus;
- ebakindlus, suurenenud lihaspinge;
- ebatavaline suurenenud või muutunud puuetundlikkus;
- ebatavaline aisting/tunne või liigutused;
- valu urineerimisel, uriinihulga vähenemine, urineerimissageduse tõus, veri uriinis, uriinipidamatus;
- tuumori lüüsi sündroom (ainevahetuse häire mis võib alata küljevaluga ja vere esinemisega uriinis).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS MABCAMPATH'IT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage MabCampath'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil (Kõlblik kuni) ja viaali etiketil (EXP). Kõlblikkusaeg viitab kuu voimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

MabCampath tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul pärast lahustamist. Selle aja jooksul võib lahust säilitada temperatuuril 15°C...30°C või külmkapis.

Ärge kasutage MabCampath'it, kui te märkate enne manustamist lahuses mis tahes võõrosakesi või värvimuutust.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Teie arst hävitab ravimid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida MabCampath sisaldab

Toimeaine on alemtuzumab.

Üks ml sisaldab 30 mg alemtuzumabi. Iga viaal sisaldab 30 mg alemtuzumabi.

Abiained on dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, kahealuseline naatriumfosfaat, süstevesi.

Kuidas MabCampath välja näeb ja pakendi sisu

MabCampath on klaasviaalis olev infusioonilahuse kontsentraat.

Iga MabCampath I karp sisaldab 3 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berliin, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Esimesel nädalal manustatakse MabCampath'it 1. päeval 3 mg, 2. päeval 10 mg ja 3. päeval 30 mg, sõltuvalt taluvusest. Seejärel manustatakse MabCampath'it 30 mg 3 korda nädalas, ülepäeviti, kuni 12 nädalat.

Enne manustamist tuleb viaali sisu kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Kui viaalis on tahkeid osakesi või lahus on värvi muutnud, ei tohi seda lahust kasutada.

MabCampath ei sisalda antimikroobseid konservante, mistõttu tuleb MabCampath'i intravenoosse infusiooni lahus valmistada aseptikanõudeid järgides ning manustada lahjendatud infusioonilahus 8 tunni jooksul pärast valmistamist, kaitstuna valguse eest. Vajalik kogus viaali sisu tuleb lisada 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahusele. Lahuse segamiseks tuleb kotti õrnalt keerata. Lahuse valmistamisel tuleb olla

hoolikas, et säiliks valmislahuse steriilsus, eriti seetõttu, et see ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Teisi ravimeid ei tohi MabCampath'i infusioonilahusesse lisada ega manustada samaaegselt sama veenitee kaudu.

MabCampath'i lahuse käsitsemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik. Soovitav on kasutada latekskindaid ja kaitseprille, et vältida ravimiga kokkupuudet ampulli purunemise või juhusliku lekke korral. Naised, kes on rasedad või plaanivad rasestumist, ei tohi MabCampath'it käsitseda.

Tuleb järgida õige käsitsemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud aine või jäätmematerjal tuleb hävitada tuhastamise teel.

Ravimil on müügiluba lõppenud