

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabCampath 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 10 mg alemtutsumabia.

Yksi injektioampullo sisältää 30 mg alemtutsumabia.

Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu humanisoitu IgG1 kappa monoklonaalinen vasta-aine, joka on spesifinen 21–28 kD lymfosyytin pintaglykoproteiinille (CD52). Vasta-aine on tuotettu nisäkkästä (Kiinan hamsterin munasarjat) peräisin olevassa soluviljelmässä, joka on suspensio-ravintoaineliuoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väritön tai kellertävä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MabCampath on indisoitu kroonisen B-lymfosyytitulehduksen (B-KLL) hoitoon potilailla, joille fludarabiiniyhdistelmähoito ei ole sopiva.

4.2 Annostus ja antotapa

MabCampath tulee antaa syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampathia tulee antaa päivittäin suurennettavin annoksin: ensimmäisenä päivänä 3 mg, toisena päivänä 10 mg ja kolmantena päivänä 30 mg edellyttäen, että potilas sietää jokaisen annoksen hyvin. Tämän jälkeen suositeltava vuorokausiannos on 30 mg, joka annetaan 3 kertaa viikossa joka toinen päivä korkeintaan 12 viikon ajan.

Useimmilla potilailla annos voidaan nostaa 30 mg:aan 3–7 päivässä. Jos potilaalle kuitenkin ilmaantuu 3 mg:n tai 10 mg:n annoksella keskivaikeita tai vakavia haittavaikutuksia, kuten hypotonia, horkka, kuume, hengenahdistus, vilunväristykset, ihottumat ja bronkospasmi (joista jotkut voivat olla sytokiinien vapautumisesta johtuvia), tulee tämän annoksen antamista jatkaa päivittäin, kunnes potilas sietää sen hyvin, ennen kuin annoksen suurentamista jatketaan (ks. kohta 4.4).

Hoidon keston mediaani oli 11,7 viikkoa MabCampath valmistetta ensilinjan hoitona saaneilla potilailla ja 9,0 viikkoa aiemmin hoidetuilla potilailla.

Kun kaikki täydellisen vasteen laboratorio- ja kliiniset kriteerit täyttyvät, tulee MabCampath-hoito lopettaa ja potilaan tilaa tarkkailla. Jos potilaan tila paranee (ts. saavutetaan osittainen vaste, tai sairaudentila stabiloituu) ja sen jälkeen saavutetaan vähintään 4 viikon tasannevaihe ilman tilan parantumista, tulee MabCampath-hoito lopettaa ja potilaan tilaa tarkkailla. Hoito tulee lopettaa, jos sairauden todetaan etenevän.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Esilääkitys

Potilaille tulee antaa esilääkityksenä steroideja suun kautta tai laskimonsisäisesti, asianmukainen antihistamiini ja kipulääke 30–60 minuuttia ennen jokaista MabCampath-infuusiota annoslisäyksen yhteydessä ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Antibioottiprofylaksi

Antibiootteja ja viruslääkkeitä tulee antaa rutiininomaisesti kaikille potilaille koko MabCampath-hoidon ajan ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttamisohjeet

MabCampathin toimintamekanismin takia vaikeaa lymfopeniaa sairastaville ei ole suositeltuja annosmuutoksia.

Jos potilaalla ilmenee vakava infektio tai hematologinen toksisuus, tulee MabCampath-hoito keskeyttää kunnes tila korjaantuu. Suositus on, että MabCampath-hoito keskeytetään potilailla, joiden verihiutaleiden määrä laskee alle tason 25 000/μl tai joiden neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) putoaa alle tason 250/μl. MabCampath-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun infektio tai hematologinen toksisuus on korjaantunut. MabCampath-hoito on lopetettava kokonaan, jos potilaalla ilmenee autoimmuunianemia tai autoimmuunitrombosytopenia. Seuraavassa taulukossa annetaan suositukset annostelun muuttamiseksi hematologisen toksisuuden ilmetessä hoidon aikana.

Hematologiset arvot	Annoksen muuttaminen*
ANC <250/μl ja/tai verihiutaleiden määrä ≤25 000/μl	
Ensimmäinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 30 mg:n annoksella, kun ANC ≥500/μl ja verihiutaleiden määrä ≥50 000/μl.
Toinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 10 mg:n annoksella, kun ANC ≥500/μl ja verihiutaleiden määrä ≥50 000/μl.
Kolmas ilmaantuminen	Lopeta MabCampath hoito.
ANC-arvon ja/tai trombosyyttien määrän pieneneminen ≤50 %:iin lähtötasosta potilailla, joilla hoidon alkaessa lähtötason ANC ≤250/μl ja/tai lähtötason trombosyyttimäärä ≤25 000/μl	
Ensimmäinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 30 mg:n annoksella, kun arvot ovat palanneet lähtötasoon.
Toinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 10 mg:n annoksella, kun arvot ovat palanneet lähtötasoon.
Kolmas ilmaantuminen	Lopeta MabCampath hoito.

* Jos hoidon keskeyttämisestä on yli 7 päivää, aloita MabCampath-hoito 3 mg:n annoksella ja suurena annos 10 mg:aan ja lopulta 30 mg:aan sietokyvyn mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Samat suositukset kuin on edellä esitetty aikuisille. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksia ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

MabCampathin turvallisuutta ja tehoa alle 17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MabCampath-liuos tulee valmistaa kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaan. Kaikki annokset tulee antaa noin 2 tunnin kestoisinä laskimonsisäisinä infuusioina.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys alemtutsumabille, jyrsijöiden proteiineille tai mille tahansa valmisteen apuaineille
- aktiiviset systeemiset infektiot
- HIV
- aktiiviset muut maligniteetit
- raskaus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Akuutteja haittavaikutuksia, joita voi esiintyä aloitusannosta nostettaessa ja joista jotkut voivat johtua sytokiiniin vapautumista, ovat hypotonia, vilunväristykset/horkka, kuume, hengenahdistus, ja ihottumat. Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, nokkosihottuma, oksentelu, väsymys, dyspnea, päänsärky, kutina, ripuli ja bronkospasmi. Infuusioon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys oli suurin ensimmäisellä hoitoviikolla, ja se laski toisella tai kolmannella hoitoviikolla MabCampath-hoitoa saaneilla potilailla, sekä aiemmin hoitamattomilla että aiemmin hoidetuilla potilailla.

Jos nämä haittavaikutukset ovat keskivaikeita tai vakavia, tulee hoitoa jatkaa samalla annoksella asiaankuuluva esilääkitys mukaan lukien, kunnes potilas sietää hyvin ko. annoksen, ennen kuin annosta nostetaan. Jos hoidon keskeyttämisestä on yli 7 päivää, tulee MabCampath-hoito aloittaa alusta annosta asteittain lisäten.

MabCampath-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt ohimenevää hypotoniaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus, *angina pectoris* ja/tai joilla on verenpainelääkitys. Tässä potilasryhmässä on todettu MabCampath-infuusioon liittyviä sydäninfarkteja ja sydämenpysähdyksiä.

Sydämen toimintaa on arvioitava ja tarkkailtava (esimerkiksi kaikukardiografia, sydämen syke ja kehon paino) jos potilasta on aikaisemmin hoidettu mahdollisesti kardiotoksilla lääkkeillä.

Potilaille suositellaan annettavaksi esilääkityksenä kortikosteroideja joko suun kautta tai laskimonsisäisesti 30–60 minuuttia ennen jokaista MabCampath-infuusiota annoslisäysvaiheen aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Steroidien antaminen voidaan keskeyttää tarpeen mukaan sen jälkeen kun suurin annos on saavutettu. Lisäksi potilaalle voidaan antaa suun kautta otettavaa antihistamiinia, esim. 50 mg difenhydramiinia, ja kipulääkettä, esim. 500 mg parasetamolia. Jos akuutit

infuusioreaktiot edelleen jatkuvat, voidaan infuusioaikaa pidentää 8 tuntiin laskettuna käyttövalmiin MabCampath-infuusioliuoksen valmistamisesta.

MabCampath-valmisteen farmakologiseen vaikutukseen perustuva lymfosyyttien vaikea puutostila kehittyy väistämättä ja voi kestää pitkään. CD4 ja CD8 T-solujen määrä alkaa nousta 8–12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja niiden korjaantuminen jatkuu usean kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. MabCampathia ensilinjan hoitona saavilla potilailla CD4+-määrän palautuminen arvoon ≥ 200 solua/ μ l tapahtui 6 kuukaudessa hoidon jälkeen; kaksi kuukautta hoidon jälkeen mediaani oli kuitenkin 183 solua/ μ l. Aiemmin hoidetuilla MabCampath-hoitoa saavilla potilailla keskimääräinen aika, joka kuluu 200 solua/ μ l -tason saavuttamiseksi, on 2 kuukautta viimeisen MabCampath-infuusion jälkeen, mutta aikaa voi kulua yli 12 kuukautta ennen kuin hoidon aloittamista edeltänyt keskimääräinen taso saavutetaan. Tämä voi altistaa potilaat opportunistisille infektioille. Erittäin suositeltavaa on, että potilaille aloitetaan infektioiden estolääkitys hoidon aikana (esim. 1 tabletti trimetopriimi/sulfametoksatsolia 2 kertaa päivässä, 3 kertaa viikossa, tai muu ehkäisevä hoito *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuumetta vastaan, sekä tehokas suun kautta otettava herpeslääke, esim. 250 mg famsikloviiria kaksi kertaa vuorokaudessa). Estolääkitystä tulee jatkaa vähintään 2 kuukautta MabCampath-hoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes CD4+ määrä on palautunut tasolle 200 solua/ μ l tai sen yli riippuen siitä, kumpi tapahtuu myöhemmin.

Suurentunut infektioon liittyvien komplikaatioiden riski on mahdollinen, jos potilasta hoidetaan useilla solunsalpaajalääkkeillä tai biologisilla aineilla.

Koska voimakkaasti lymfopenisillä potilailla saattaa esiintyä käännteishyljintää (Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TAGVHD), suositellaan, että MabCampath-hoitoa saaneille annetaan säteilytettyjä verituotteita.

Oireetonta laboratoriotesteissä positiivista sytomegaloviruksen (CMV) viremiaa ei tule välttämättä pitää vakavana infektiona, joka vaatii hoidon keskeyttämisen. CMV-infektion oireita on seurattava jatkuvasti MabCampath-hoidon aikana ja vähintään kaksi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Ohimenevää 3. tai 4. asteen neutropeniaa ilmenee hyvin yleisesti 5–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ohimenevää 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa ilmenee hyvin yleisesti 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana, minkä jälkeen se alkaa useimmilla potilailla korjaantua. Potilaiden hematologisen tilan tarkkailu on tämän vuoksi indisoitu. Jos potilaalle kehittyy vaikea hematologinen toksisuus, tulee MabCampath-hoito keskeyttää kunnes tilanne korjaantuu. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun hematologinen toksisuus on korjaantunut (ks. kohta 4.2). MabCampath-hoito on lopetettava kokonaan, jos potilaalla ilmenee autoimmuunioanemia tai autoimmuunitrombosytopenia.

Täydellinen verenkuva ja verihiutaleiden laskenta täytyy tehdä säännöllisin väliajoin MabCampath-hoidon aikana ja vielä tiheämmin potilailla, joille kehittyy sytopenioita.

CD52:n ekspression säännöllistä ja systemaattista monitorointia ei edellytetä rutiininomaisena kliinisenä käytäntönä. Jos hoidon uudelleen aloittamista kuitenkin harkitaan, on parasta ensin varmistua CD52:n ekspression olemassaolosta. Ensilinjan hoitona MabCampathia saavilla potilailla ei havaittu CD52:n ekspression menetystä taudin etenemisen tai kuoleman aikaan.

MabCampath, muriinit tai kimeeriset monoklonaaliset vasta-aineet voivat aiheuttaa potilailla allergiaa tai yliherkkyyttä.

On syytä varautua yliherkkyyksireaktioiden hoitamiseen sekä aloittamaan hätätoimenpiteet lääkevalmisteen annostuksen aikana mahdollisesti ilmaantuvan reaktion vuoksi. Lisätietoja on kohdassa 4.2.

Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tutkimuksia erityisesti iän vaikutuksesta MabCampathin käyttöön ja toksisuuteen ei ole tehty. Yleensä iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) sietävät sytotoksista hoitoa huonommin kuin nuoremmat. Koska KLL:ää esiintyy yleisesti tässä vanhemmassa ikäryhmässä, tulee näitä potilaita tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.2). Ensilinjan hoitoa saavilla ja aiemmin hoidetuilla potilailla ei havaittu merkittäviä ikään liittyviä teho- tai turvallisuuseroja; tietokantojen koot ovat kuitenkin rajallisia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka MabCampath-valmisteella ei ole tehty lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia, MabCampathin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tiedossa. Koska MabCampath on ihmisellä esiintyvän kaltainen rekombinantti proteiini, P450-välitteistä lääkkeiden yhteisvaikutusta ei odoteta esiintyvän. MabCampath-valmistetta ei kuitenkaan suositella annettavaksi 3 viikkoon muiden kemoterapia-aineiden annon jälkeen.

Vaikka asiaa ei ole tutkittu, suositeltavaa on, ettei potilaille anneta eläviä virusrokotteita ainakaan 12 kuukauteen MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen. Kykyä kehittää ensisijainen tai anamnestinen humoraalivaste mille tahansa rokotteelle ei ole tutkittu.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

MabCampath-valmisteen käyttö on kontraindisoitu raskauden aikana. Humaani IgG:n tiedetään läpäisevän istukan. MabCampath saattaa myös läpäistä istukan ja mahdollisesti aiheuttaa sikiön B- ja T-solulymfosyyttien vajausta. MabCampathilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia. Raskaudenaikaisen MabCampath-valmisteen käytön mahdollisista sikiöön kohdistuvista haittavaikutuksista ei ole tietoa.

Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää MabCampath-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Imetys

MabCampath valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, imettäminen tulee keskeyttää hoidon ajaksi ja vähintään 4 viikon ajaksi MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

MabCampathista ei ole tehty riittäviä tutkimuksia, jotka arvioivat lääkkeen vaikutusta hedelmällisyyteen. Ei tiedetä, vaikuttaako MabCampath ihmisen lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Varovaisuutta täytyy kuitenkin noudattaa, sillä sekavuutta ja uneliaisuutta on raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (MedDRA SOC) mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisen tutkimuksen tietoihin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään tietyn haittavaikutuksen ja sen synonyymien ja siihen liittyvien tilojen kuvaamiseen.

Esiintymistiheydet on määritetty erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Harvinaisemmista tapahtumista ei ole tietoja tutkitun joukon koon vuoksi: n=147 ensilinjan hoitona

saavia potilaita ja n=149 aiemmin hoidettuja potilaita.

MabCampathin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat: infuusioreaktiot (kuume, vilunväreet, hypotensio, urtikaria, pahoinvointi, ihottuma, takykardia, dyspnea), sytopeniat (neutropenia, lymfopenia, trombositopenia, anemia), infektiot (sytomegalovirus-viremia, sytomegalovirus-infektio, muut infektiot), ruoansulatusjärjestelmän oireet (pahoinvointi, emeesi, vatsakipu) ja neurologiset oireet (unettomuus, ahdistus). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat sytopeniat, infuusioreaktiot ja immunosuppressio/infektiot.

Haittavaikutukset ensilinjan hoitona (first-line) saavilla potilailla

Turvallisuustiedot MabCampath valmistetta ensilinjan hoitona saavilla B-KLL-potilailla perustuvat haittavaikutuksiin, joita ilmeni satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen osallistui 147 potilasta ja siinä tutkittiin MabCampathia yksittäislääkkeenä 30 mg:n annoksena laskimonsisäisesti kolme kertaa viikossa 12 viikon ajan annoksen lisäysjakso mukaan lukien. Noin 97 % aiemmin hoitamattomista (ensilinjan) potilaista koki haittavaikutuksia. Ensilinjan hoitona saavilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia esiintyi yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla.

Haittavaikutukset MabCampath-hoidon aikana tai 30 päivää sen päättymisen jälkeen on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Sytomegalovirus-viremia Sytomegalovirus-infektio	Pneumonia Bronkiitti Faryngiitti Suun kandidiaasi	Sepsis Stafylokokkibakteremia Tuberkuloosi Bronkopneumonia Herpes ophthalmicus Beetahemolyyttinen streptokokki-infektio Kandidiaasi Sukuelinten kandidiaasi Virtsatieinfektio Kystiitti Vartalosilja Nasofaryngiitti Nuha
Veri ja imukudos		Kuumeinen neutropenia Neutropenia Leukopenia Trombositopenia Anemia	Agranulosytoosi Lymfositopenia Lymfadenopatia Nenäverenvuoto
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonlasku	Tuumorilyysioireyhtymä Hyperglykemia Kokonaisproteiinin lasku Anoreksia
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus	
Hermosto		Synkopee Huimaus Vapina Parestesia Hypoestesia	Vertigo

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
		Päänsärky	
Silmät			Konjunktiviitti
Sydän		Syanoosi Bradykardia Takykardia Sinustakykardia	Sydänpysähdys Sydäninfarkti Angina pectoris Eteisvärinä Eteisperäinen rytmihäiriö Sinusbradykardia
			Supraventrikulaarinen lisälyönti
Verisuonisto	Hypotensio	Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio Kuumat aallot Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi Dyspnea	Hypoksia Pleuraeffuusio Dystonia Nuha
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Vatsakipu	Ileus Suun vaivat Vatsavaivat Ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma Ihottuma	Allerginen ihottuma Kutina Hyperhidroosi Eryteema	Kutiava ihottuma Täpläinen ihottuma Punoittava ihottuma Dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Myalgia TULES-kipu Selkäkipu	Luukipu Artralgia TULES-rintakipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet			Vähentynyt virtsaneritys Dysuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Vilunväristykset	Väsymys Heikkous	Limakalvotulehdus Injektiokohdan punoitus Paikallinen turvotus Injektiokohdan turvotus Huonovointisuus

Akutteja infuusioon liittyviä reaktioita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua, uupumusta, ihottumaa, urtikariaa, hengenahdistusta, päänsärkyä, kutinaa ja ripulia, on raportoitu. Suurin osa näistä reaktioista on vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Akutteja infuusioreaktioita esiintyy yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla ja ne vähenevät merkittävästi sen jälkeen. Infuusioon liittyvät luokan 3 ja 4 reaktiot ovat melko harvinaisia ensimmäisen hoitoviikon jälkeen.

Haittavaikutukset aiemmin hoidetuilla potilailla

Turvallisuustiedot aiemmin hoidetuilla B-KLL-potilailla perustuvat 149 potilaaseen, jotka osallistuivat MabCampathin yksiaaraisiin tutkimuksiin (tutkimukset 1, 2 ja 3). Yli 80 % aiemmin hoidetuista potilaista voi odottaa saavan haittavaikutuksia, ja yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia esiintyy yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Sepsis Keuhkokuume Herpes simplex	Sytomegalovirus- infektio Pneumocystis jiroveci -infektio Pneumoniitti Sieni-infektio Kandidiaasi Herpes zoster Absessi Virtsatietulehdus Sinuiitti Bronkiitti Ylähengitystieinfektio Faryngiitti Infektio	Bakteeri-infektio Virusinfektio Sieni-ihottuma Laryngiitti Nuha Kynsisilsa
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lymfooman kaltaiset sairaudet
Veri ja imukudos	Granulosytopenia Tromosytopenia Anemia	Kuumeinen neutropenia Pansytopenia Leukopenia Lymfopenia Purppura	Luuytimen aplasia DIC Hemolyyttinen anemia, alentunut haptoglobiini Luuydindepressio Nenäverenvuoto Ienverenvuoto Epänormaalit hematologiset arvot
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot Vakava anafylaksia ja muut yliherkkyyssreaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	Hyponatremia Hypokalsemia Painon lasku Dehydraatio Jano	Hypokalemia Pahentunut diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus Levottomuus Masennus Unihäiriöt Unettomuus	Depersonalisaatio Persoonallisuushäiriöt Epänormaali ajatuksenkulku Impotenssi Hermostuneisuus
Hermosto	Päänsärky	Vertigo Huimaus Vapina Parestesia Hypestesia Hyperkinesia Makuaistin menetys	Synkopee Kävelyvaikeus Dystonia Hyperstesia Neuropatia Makuaistin häiriöt
Silmät		Konjunktiviitti	Endoftalmiitti
Kuulo ja tasapainoelin			Kuurous Tinnitus

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Sydän		Sydämentykytys Takykardia	Sydämen pysähdys Sydäninfarkti Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Rytmihäiriöt Bradykardia Epänormaali EKG
Verisuonisto	Hypotensio	Hypertensio Vasospasmi Punoitus	Perifeerinen iskemia
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina	Hengenahdistus	Hypoksia Veriyskö Bronkospasmi Yskä	Hengityksen vinkuminen Puristava tunne nielussa Keuhkoinfektio Pleuraeffuusio Hiljentyneet hengityssään Hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Pahoinvointi Ripuli	Gastrointestinaalinen verenvuoto Haavainen stomatiitti Stomatiitti Vatsakivut Dyspepsia Ummetus Ilmavaivat	Gastroenteriitti Kielen haavauma Ientulehdus Hikka Röyhtäily Suun kuivuminen
Maksa ja sappi		Maksan toimintahäiriöt	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina Urtikaria Ihottuma Hyperhidroosi	Rakkulainen ihottuma Punoittava ihottuma	Makulo-papulaarinen ihottuma Ihon sairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelvaivat Lihaskipu Luustokivut Selkäkipu	Jalkakivut Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria Virtsainkontinenssi Heikentynyt virtsasuihku Polyuria Munuaisten toimintahäiriöt

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväreet Kuume Väsymys	Rintakipu Influenssan kaltaiset oireet Mukosiitti Suun turvotus Turvotus Astenia Pahoinvointi Lämpötilan vaihtelun tunne Injektiokohdan reaktiot Kipu	Keuhkoödeema Perifeerinen turvotus Periorbitaalinen turvotus Limakalvon haavaumat Injektiokohdan mustelmat Injektiokohdan ihottuma Injektiokohdan kipu

Lääkkeen jälkivalvonnan aikana havaitut haittavaikutukset

Infuusioon liittyvät reaktiot: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmi, hypoksia, pyörtyminen, keuhkoinfiltraatiot, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen pysähtyminen, sydäninfarkti, rytmihäiriöt, akuutti sydämen vajaatoiminta ja sydämenpysähdys, on havaittu. Vakavia anafylaktisia ja muita yliherkkyysoireyhtymiä, kuten anafylaktista shokkia ja angioödemaa, on raportoitu MabCampath-hoidon yhteydessä. Näitä oireita voidaan lievittää tai niitä voidaan välttää käyttämällä esilääkitystä ja asteittaisia annoslisäyksiä (ks. kohta 4.4).

Infektiot: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia virusinfektioita (esim. adenovirus, parainfluenssa, hepatiitti B, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML) bakteeri-infektioita (mukaan lukien tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakterioosi, nokardioosi), alkueläin-infektioita (esimerkiksi toksoplasma gondii) sekä sieni-infektioita (esim. rinokerebraalinen mukormykoosi) ja latenttien infektioiden reaktivoitumista on esiintynyt valmisteen kauppaantulon jälkeen. Suositeltu infektioiden estolääkitys näyttäisi vähentävän tehokkaasti *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (PCP) ja herpes -infektioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Epstein Barr -virukseen (EBV) liittyvää lymfoproliferatiivista tautia on raportoitu, joskus kuolemaan johtaneita tapauksia.

Veri ja imukudos: vakavia verenvuotoja on raportoitu.

Immuunijärjestelmä: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia autoimmuuni-häiriöitä, kuten autoimmuunihemolyyttistä anemiam (AIHA), autoimmuunitrombosytopeniaa, aplastista anemiam, Guillain-Barrén oireyhtymää ja sen kroonista muotoa eli kroonista inflammatorista demyelinoivaa polyradikulo neuropatiaa, on raportoitu. Positiivista Coombsin testiä on myös havaittu. Kuolemaan johtavaa käänneishyljintää (Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TAGVHD) on myös raportoitu.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu.

Hermosto: Trombosytopeniapotilailla on esiintynyt kuolemaan johtavaa kallonsisäistä verenvuotoa.

Sydän: Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, kardiomyopatiaa ja alentunutta ejektiofraktiota on raportoitu potilailla, joita on aiemmin hoidettu mahdollisesti kardiotoksisilla lääkkeillä.

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat saaneet toistuvasti jopa 240 mg:n annoksia MabCampathia. Näillä potilailla 3. tai 4. asteen haittavaikutusten, kuten kuumeen, hypotonian ja anemian esiintyminen, voi olla yleisempää. Spesifistä vastalääkettä MabCampath-valmisteelle ei tunneta. Yliannostus hoidetaan lopettamalla

MabCampathin annostelu ja antamalla tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC04.

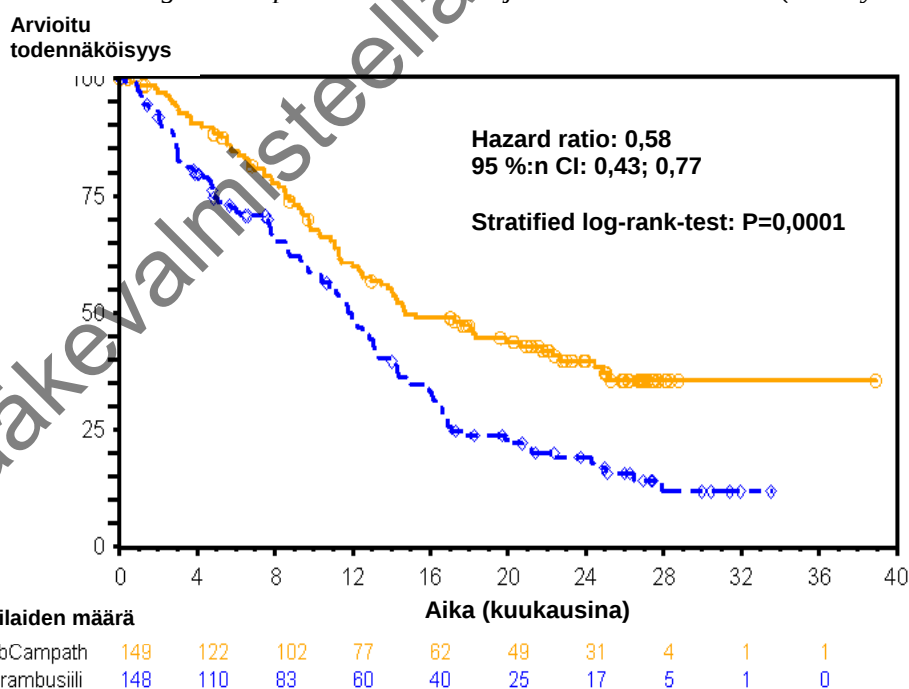
Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu humanisoitu IgG1 kappa monoklonaalinen vasta-aine. Se on spesifinen 21–28 kD lymfositin pintaglykoproteiinille (CD52), jota esiintyy ensisijaisesti normaalien ja malignien B- ja T-lymfosyyttien pinnalla. Alemtutsumabi on tuotettu siirtämällä kuusi komplementaarisuudesta vastaavaa aluetta rotan monoklonalisesta IgG2a-vasta-aineesta humaanin IgG1- immunoglobuliinimolekyylin.

Alemtutsumabi aiheuttaa lymfositien hajoamisen sitoutumalla erittäin ekspressiiviseen, non-moduloivaan CD52-antigeeniin, jota esiintyy varsinkin kaikkien B- ja T- lymfositien, samoin kuin monosyyttien, tymosyyttien ja makrofagien pinnalla. Vasta-aine välittää lymfositien hajoamista komplementivälitteisen ja vasta-aine riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden kautta. Antigeeniä on löydetty pienestä osasta (<5 %) granulosityttejä, mutta ei erytrosyyteistä eikä verihiutaleista. Alemtutsumabin ei ole havaittu vahingoittavan hematopoieettisia kantasoluja eikä progenitorisoluja.

Aiemmin hoitamattomat B-KLL-potilaat

MabCampathin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin faasin 3. avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa tutkimuksessa hoitoa tarvitsevilla aiemmin hoitamattomilla (ensilinjan hoito) B-KLL-potilailla (Raiaste I–IV). MabCampathin osoitettiin olevan klorambusiliä parempi, kun ensisijaisena päätetapahtumana oli progressiovapaa elin aika (PFS) (ks. kuva 1).

Kuva 1: Progressiovapaa elin aika ensilinjan hoitotutkimuksessa (hoitoryhmittäin)



Toissijaisia päätetapahtumia olivat täydellinen hoitovaste (CR) ja hoidon kokonaisvaste (CR tai osittainen hoitovaste PR) prosentteina käytettäessä 1996 NCIWG-kriteerejä, hoitovasteen kesto, aika vaihtoehtoiseen hoitoon ja kahden hoitohaaran turvallisuus.

Aiemmin hoitamattomien potilaiden tutkimusjoukon ja tulosten yhteenveto

	Hoitovasteen ja sen keston riippumaton arviointi		
	MabCampath n=149	Klorambusiili n=148	P-arvo
Ikä, mediaani (vuosina)	59	60	Ei oleellinen
III/IV Rai-asteen tauti	33,6 %	33,1 %	Ei oleellinen
Hoidon kokonaisvaste	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Täydellinen hoitovaste (CR)	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
MRD negatiivinen****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Osittainen hoitovaste (PR)	59,1 %	53,4 %	Ei oleellinen
Hoitovasteen**, CR:n tai PR:n kesto (kuukausina)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ei oleellinen
K-M-mediaani (95 %:n luottamusväli)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Aika vaihtoehtoiseen hoitoon (kuukausina)	23,3	14,7	0,0001***
K-M-mediaani (95 %:n luottamusväli)	(20,7; 31,0)	(12,6; 16,8)	

*Pearsonin chi-square-testi tai Exact-testi

** Parhaimman hoitovasteen kesto

*** log-rank-testi ositettu Rai-ryhmittäin (Aste I-II vs. III-IV)

**** 4-värivirtausytometrialla

Sytogeneettinen analyysi aiemmin hoitamattomilla B-KLL-potilailla:

B-KLL:n sytogeneettisen profiilin on yhä etenevissä määrin tunnustettu antavan tärkeitä prognostisia tietoja, ja se saattaa ennustaa tiettyjen hoitojen hoitovasteen. Ensilinjan hoitona saavista potilaista (n=282), joiden perustason sytogeeniset tiedot (FISH) olivat saatavilla tutkimuksessa 4, 82 %:lla havaittiin kromosomipoikkeavuuksia, kun taas 18 %:lla oli normaali karyotyyppi.

Kromosomipoikkeavuudet luokiteltiin Döhnerin hierarkisen mallin mukaan. Ensilinjan hoitona saavilla potilailla, joita hoidettiin joko MabCampathilla tai klorambuusilla, 21 potilaalla oli 17p deleetio, 54 potilaalla 11q deleetio, 34 potilaalla trisomia 12, 51 potilaalla normaali karyotyyppi ja 67 potilaalla yksinomaan 13q deleetio.

Hoidon kokonaisvaste oli parempi klorambusiiliin verrattuna potilailla, joita hoidettiin MabCampathilla ja joilla oli mikä tahansa 11q deleetio (87 % vs. 29 %; p<0,001) tai yksinomaan 13q deleetio (91 % vs. 62 %; p=0,0087). Hoitovasteen paranemista havaittiin MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli 17p deleetio (64 % vs. 20 %; p=0,0805). Täydellinen remissio oli myös parempi MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli yksinomaan 13q deleetio (27 % vs. 0 %; p=0,0009). Progressiion mediaanielin aika oli parempi MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli yksinomaan 13q deleetio (24,4 vs. 13,0 kuukautta; p=0,0170 ositettuna Rai-asteittain). Progressiivapaa elin aika parani potilailla, joilla oli 17p deleetio, trisomia 12 ja normaali karyotyyppi, mutta sitä ei voi pitää merkitsevänä pienen otoskoon takia.

Sytomegaloviruksen arviointi PCR:llä:

Ensilinjan hoitona saavien potilaiden satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 4) MabCampath-hoitoa saavien potilaat testattiin viikoittain sytomegaloviruksen varalta polymeerasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) hoidon alusta sen loppuun asti ja kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tässä tutkimuksessa vain oireeton positiivinen PCR sytomegaloviruksen osalta raportoitiin 77/147:stä (52,4 %) MabCampath-hoitoa saavasta potilaasta; oireileva sytomegalovirusinfektio raportoitiin harvinaisempaan 23/147:stä MabCampath-hoitoa saavasta potilaasta (16 %). MabCampath-hoitoa saavista potilaista 36/77:stä (46,8 %) potilaasta, joilla oli PCR positiivinen oireeton sytomegalovirus, sai virus hoitoa ja näistä potilaista

47/77:stä (61 %) MabCampath-hoito keskeytettiin. MabCampath-hoidon aikaisella PCR positiivisella oireettomalla sytomegaloviruksella tai PCR positiivisella oireilevalla sytomegalovirusinfektioilla ei ole mitattavaa vaikutusta progressiovapaaseen elinaikaan (PFS).

Aiemmin hoidetut B-KLL-potilaat:

MabCampathin tehokkuuden määrittely perustuu valmisteella aikaansaadun kokonaishoitovasteen ja elossa olevien potilaiden määrän mukaan. Alla olevassa taulukossa on esitetty yhteenveto tiedoista, jotka on saatu kolmesta kontrolloimattomasta B-KLL-tutkimuksesta:

Tehokkuusparametrit	1. tutkimus	2. tutkimus	3. tutkimus
Potilaiden lukumäärä	93	32	24
Diagnostinen ryhmä	B-KLL-potilaat, joille oli annettu alkyloivaa ainetta ja joilla ei saatu hoitovastetta fludarabiinilla	B-KLL-potilaat, joilla ei saatu hoitovastetta tai joiden tauti uusiutui tavanomaisen kemoterapiahoidon jälkeen	B-KLL-potilaat (sekä yksi PLL-potilas), joilla ei saatu hoitovastetta tai joiden tauti uusiutui fludarabiini-hoidon jälkeen
Ikä, mediaani (vuotta)	66	57	62
Sairauden vaikeusaste (%)			
Rain aste III/IV	76	72	71
B-KLL-oireet	42	31	21
Edeltävät hoitojaksot (%):			
Alkyloivat aineet	100	100	92
Fludarabiini	100	34	100
Aiempien hoitojaksojen lukumäärä (vaihteluväli)	3 (2–7)	3 (1–10)	3 (1–8)
Hoitojakson annostelun aloittaminen	Asteittainen nostaminen 3 mg:sta 10 mg:n kautta 30 mg:aan	Asteittainen nostaminen 10 mg:sta 30 mg:aan	Asteittainen nostaminen 10 mg:sta 30 mg:aan
Hoitojakson viimeinen annostus	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa
Hoidon kokonaisvaste (%)	33	21	29
(95 %:n luottamusväli)	(23–43)	(8–33)	(11–47)
Täydellinen vaste	2	0	0
Osittainen vaste	31	21	29
Vasteen kesto, mediaani (kk)	7	7	11
(95 %:n luottamusväli)	(5–8)	(5–23)	(6–19)
Vasteen saavuttamiseen kulunut aika, mediaani (kk)	2	4	4
(95 %:n luottamusväli)	(1–2)	(1–5)	(2–4)
Elossa, ei etenemistä (kk)	4	5	7
(95 %:n luottamusväli)	(3–5)	(3–7)	(3–9)
Elossa (kk):			
(95 %:n luottamusväli)			
Kaikki potilaat	16 (12–22)	26 (12–44)	28 (7–33)
Potilaat, joilla havaittiin hoitovaste	33 (26–ES)	44 (28–ES)	36 (19–ES)

ES = ei saavutettu

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikkaa tutkittiin kroonista lymfaattista B-solu leukemiaa (B-KLL) sairastavilla potilailla,

jotka eivät olleet aiemmin saaneet MabCampath-hoitoa ja joiden aikaisempi hoito puriinanalogeilla ei ollut onnistunut. MabCampathia annettiin 2 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona annosteluohjeiden mukaan, aloittaen 3 mg:sta ja lisäten annosta 30 mg:aan 3 kertaa viikossa korkeintaan 12 viikon ajan. MabCampathin farmakokinetiikka noudatti 2-tila mallia ja osoitti epälineaarista eliminaatiokinetiikkaa. Viimeisen 30 mg annoksen jälkeen vakaan tilan jakaantumistilavuus oli keskimäärin 0,15 l/kg (vaihteluväli 0,1–0,4 l/kg), osoittaen lääkeaineen jakautuvan pääasiassa solunulkoisiin nesteisiin ja plasmassa. Systeminen puhdistuma väheni toistuvan annostelun yhteydessä vähentyneen reseptorivälitteisen puhdistuman takia (ts. CD52-reseptorien häviäminen). Toistuvan annostelun ja plasmassa sitä seuraavan lääkeainepitoisuuden kumulaation takia eliminaationopeus lähestyi nollatason kinetiikkaa. Puoliintumisaika ensimmäisen 30 mg annoksen jälkeen oli 8 tuntia (vaihteluväli 2–32 tuntia), ja viimeisen 30 mg annoksen jälkeen 6 tuntia (vaihteluväli 1–14 päivää). Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin noin 6 viikon hoidon jälkeen. Farmakokinetiikassa ei havaittu eroja mies- ja naispotilaiden välillä, eikä myöskään ikään liittyviä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alemtutsumabin prekliininen arviointi eläimillä rajoittuu Cynomolgus-apinoihin siitä syystä, että CD52-vasta-aineen ekspressio puuttuu ei-kädellisiltä lajeilta.

Lymfositopenia oli yleisin hoitoon liittyvä vaikutus tällä lajilla. Vähäistä kumulatiivista vaikutusta lymfositopeniaan nähtiin tutkittaessa toistuvia annoksia verrattuna kerta-annosta käyttäviin tutkimuksiin. Lymfositopenia palautui nopeasti, kun annostelu lopetettiin. Reversiibeliä neutropeniaa havaittiin päivittäisten laskimonsisäisten ja ihonalaisten 30 vrk jatkuneiden annostelujen jälkeen, mutta ei 14 vuorokautta jatkuneiden, kerran vuorokaudessa tapahtuneiden annostelujen jälkeen. Luuydinäytteiden histopatologiset koetulokset eivät osoittaneet merkittäviä hoidosta aiheutuneita muutoksia. Laskimonsisäiset 10 ja 30 mg/kg:n kerta-annokset aiheuttivat keskivaikeaa ja vaikeaa annosriippuvaista hypotoniaa, johon liittyi lievää takykardiaa.

MabCampathin Fab-sitoutumista todettiin lymfoidisissa kudoksissa ja mononukleaarissa fagosyyttijärjestelmässä. Huomattavaa Fab-sitoutumista todettiin myös uroksen lisääntymiselimistössä (lisäkives, sperma, rakkularauhanen) ja ihossa.

Yllä esitetyt toksisuustutkimukset eivät paljastaneet muita löydöksiä, joilla olisi huomattavaa merkitystä kliinisessä käytössä.

MabCampathilla ei ole tehty lyhyt- tai pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisen ja mutageenisen potentiaalin tutkimiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumedetaatti
Polysorbaatti 80
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopimattomuuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta. Muita lääkevalmisteita ei kuitenkaan saa lisätä MabCampath-infuusionesteeseen eikä antaa samanaikaisesti saman IV-reitin kautta.

6.3 Kestoaika

Avaamaton ampulli: 3 vuotta.

Käyttövalmis liuos: MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta. MabCampath on käytettävä 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käyttövalmis liuos on säilytettävä 15–30 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa. Tämä käyttövalmiin liuoksen kestoaja pätee ainoastaan silloin, kun liuoksen valmistus tapahtuu ehdottoman aseptisissä olosuhteissa ja liuos säilytetään valolta suojassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojaamiseksi.

Käyttövalmiin lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas tyypin I lasiampulli, joka sisältää 3 ml konsentraattia.

Pakkauskoko: 3 lasiampullia sisältävä pahvikotelo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ampullin sisältö tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä. Se ei saa sisältää hiukkasia tai olla värjäntynyt. Ampullia ei saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia tai jos liuoskonsentraatti on värjäntynyt.

MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten MabCampath valmisteen käyttökuntoon saattamisessa laskimonsisäiseen annosteluun on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttövalmiiksi laimennettu infuusioliuos tulee käyttää 8 tunnin kuluessa laimentamisesta ja on suojattava valolta. Tarvittava määrä ampullin sisällöstä tulee lisätä steriiliin, matala-proteiinisisäonnaisen, kuiduttoman 5 µm suodattimen kautta 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusioliuosta. Pussia tulee käänellä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta valmistettava liuos pysyy steriilinä etenkin, kun se ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita.

Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä MabCampath-infuusioliuokseen eikä annostella samanaikaisesti saman infuusiolinjan kautta (ks. kohta 4.5).

MabCampath-infuusioliuoksen käsittelyssä ja valmistuksessa täytyy noudattaa varovaisuutta. Lateksikäsineiden ja suojasilmälasiin käyttöä suositellaan altistumisen välttämiseksi siltä varalta, että ampulli menee rikki tai ainetta pääsee roiskumaan. Raskaana olevien tai naisten, jotka yrittävät tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä MabCampathia.

Asianmukaisia käsittely- ja hävitysmenetelmiä täytyy noudattaa. Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte tulee hävittää polttamalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/193/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 06/07/2001
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 10/07/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MabCampath 30 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 30 mg alemtutsumabia.

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg alemtutsumabia.

Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu humanisoitu IgG1 kappa monoklonaalinen vasta-aine, joka on spesifinen 21–28 kD lymfosyytin pintaglykoproteiinille (CD52). Vasta-aine on tuotettu nisäkkästä (Kiinan hamsterin munasarjat) peräisin olevassa soluviljelmässä, joka on suspensio-ravintoaineliuoksessa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6. 1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väritön tai kellertävä konsentraatti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MabCampath on indisoitu kroonisen B-lymfosyytitulehduksen (B-KLL) hoitoon potilailla, joille fludarabiiniyhdistelmähoito ei ole sopiva.

4.2 Annostus ja antotapa

MabCampath tulee antaa syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampathia tulee antaa päivittäin suurennettavin annoksin: ensimmäisenä päivänä 3 mg, toisena päivänä 10 mg ja kolmantena päivänä 30 mg edellyttäen, että potilas sietää jokaisen annoksen hyvin. Tämän jälkeen suositeltava vuorokausiannos on 30 mg, joka annetaan 3 kertaa viikossa joka toinen päivä korkeintaan 12 viikon ajan.

Useimmilla potilailla annos voidaan nostaa 30 mg:aan 3–7 päivässä. Jos potilaalle kuitenkin ilmaantuu 3 mg:n tai 10 mg:n annoksella keskivaikeita tai vakavia haittavaikutuksia kuten hypotonia, horkka, kuume, hengenahdistus, vilunväristykset, ihottumat ja bronkospasmi (joista jotkut voivat olla sytokiinien vapautumisesta johtuvia), tulee tämän annoksen antamista jatkaa päivittäin, kunnes potilas sietää sen hyvin, ennen kuin annoksen suurentamista jatketaan (ks. kohta 4.4).

Hoidon keston mediaani oli 11,7 viikkoa MabCampath valmistetta ensilinjan hoitona saaneilla potilailla ja 9,0 viikkoa aiemmin hoidetuilla potilailla.

Kun kaikki täydellisen vasteen laboratorio- ja kliiniset kriteerit täyttyvät, tulee MabCampath-hoito lopettaa ja potilaan tilaa tarkkailla. Jos potilaan tila paranee (ts. saavutetaan osittainen vaste, tai sairaudentila stabiloituu) ja sen jälkeen saavutetaan vähintään 4 viikon tasanvaihde ilman tilan parantumista, tulee MabCampath-hoito lopettaa ja potilaan tilaa tarkkailla. Hoito tulee lopettaa, jos sairauden todetaan etenevän.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Esilääkitys

Potilaille tulee antaa esilääkityksenä steroideja suun kautta tai laskimonsisäisesti, asianmukainen antihistamiini ja kipulääke 30–60 minuuttia ennen jokaista MabCampath-infuusiota annoslisäyksen yhteydessä ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Antibioottiprofylaksi

Antibiootteja ja viruslääkkeitä tulee antaa rutiininomaisesti kaikille potilaille koko MabCampath-hoidon ajan ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttamisohjeet

MabCampathin toimintamekanismin takia vaikeaa lymfopeniaa sairastaville ei ole suositeltuja annosmuutoksia.

Jos potilaalla ilmenee vakava infektio tai hematologinen toksisuus, tulee MabCampath-hoito keskeyttää kunnes tila korjaantuu. Suositus on, että MabCampath-hoito keskeytetään potilailla, joiden verihiutaleiden määrä laskee alle tason 25 000/μl tai joiden neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) putoaa alle tason 250/μl. MabCampath-hoito on lopetettava kokonaan, jos potilaalle ilmenee autoimmuunianemia tai autoimmuunitrombosytopenia. MabCampath-hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun infektio tai hematologinen toksisuus on korjaantunut. Seuraavassa taulukossa annetaan suositukset annostelun muuttamiseksi hematologisen toksisuuden ilmetessä hoidon aikana.

Hematologiset arvot	Annoksen muuttaminen*
ANC <250/μl ja/tai verihiutaleiden määrä ≤25 000/μl	
Ensimmäinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 30 mg:n annoksella, kun ANC ≥500/μl ja verihiutaleiden määrä ≥50 000/μl.
Toinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 10 mg:n annoksella, kun ANC ≥ 500/μl ja verihiutaleiden määrä ≥ 50 000/μl.
Kolmas ilmaantuminen	Lopeta MabCampath hoito.
ANC-arvon ja/tai trombosyyttien määrän pieneneminen ≤50 %:iin lähtötasosta potilailla, joilla hoidon alkaessa lähtötason ANC ≤250/μl ja/tai lähtötason trombosyyttimäärä ≤25 000/μl	
Ensimmäinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 30 mg:n annoksella, kun arvot ovat palanneet lähtötasoon.*
Toinen ilmaantuminen	Keskeytä MabCampath-hoito. Aloita MabCampath-hoito uudelleen 10 mg:n annoksella, kun arvot ovat palanneet lähtötasoon.
Kolmas ilmaantuminen	Lopeta MabCampath hoito.

* Jos hoidon keskeyttämisestä on yli 7 päivää, aloita MabCampath-hoito 3 mg:n annoksella ja suurenn annos 10 mg:aan ja 30 mg:aan sietokyvyn mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Samat suositukset kuin on edellä esitetty aikuisille. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Tutkimuksia ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

MabCampathin turvallisuutta ja tehoa alle 17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MabCampath-infuusioliuos tulee valmistaa kohdassa 6.6 esitettyjen ohjeiden mukaan. Kaikki annokset tulee antaa noin 2 tunnin kestoisina laskimonsisäisinä infuusioina.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys alemtutsumabille, jyrksijöiden proteiineille tai mille tahansa valmisteen apuaineille
- aktiiviset systeemiset infektiot
- HIV
- aktiiviset muut maligniteetit
- raskaus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Akuutteja haittavaikutuksia, joita voi esiintyä aloitusannosta nostettaessa ja joista jotkut voivat johtua sytokiiniin vapautumista, ovat hypotonia, vilunväristykset/horkka, kuume, hengenahdistus, ja ihottumat. Muita haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, nokkosihottuma, oksentelu, väsymys, dyspnea, päänsärky, kutina, ripuli ja bronkospasmi. Infuusioon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys oli suurin ensimmäisellä hoitoviikolla, ja se laski toisella tai kolmannella hoitoviikolla MabCampath-hoitoa saaneilla potilailla, sekä aiemmin hoitamattomilla että aiemmin hoidetuilla potilailla.

Jos nämä haittavaikutukset ovat keskivaikeita tai vakavia, tulee hoitoa jatkaa samalla annoksella asiaankuuluva esilääkitys mukaan lukien, kunnes potilas sietää hyvin ko. annoksen, ennen kuin annosta nostetaan. Jos hoidon keskeyttämisestä on yli 7 päivää, tulee MabCampath-hoito aloittaa alusta annosta asteittain lisäten.

MabCampath-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt ohimenevää hypotoniaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus, angina pectoris ja/tai joilla on verenpainelääkitys. Tässä potilasryhmässä on todettu MabCampath-infuusioon liittyviä sydäninfarkteja ja sydämenpysähdyksiä.

Sydämen toimintaa on arvioitava ja tarkkailtava (esimerkiksi kaikukardiografia, sydämen syke ja kehon paino) jos potilasta on aikaisemmin hoidettu mahdollisesti kardiotoksisilla lääkkeillä.

Potilaille suositellaan annettavaksi esilääkityksenä kortikosteroideja joko suun kautta tai laskimonsisäisesti 30–60 minuuttia ennen jokaista MabCampath-infuusiota annoslisäysvaiheen aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Steroidien antaminen voidaan keskeyttää tarpeen mukaan sen jälkeen kun suurin annos on saavutettu. Lisäksi potilaalle voidaan antaa suun kautta otettavaa antihistamiinia, esim. 50 mg difenhydramiinia, ja kipulääkettä, esim. 500 mg parasetamolia. Jos akuutit infuusioreaktiot edelleen jatkuvat, voidaan infuusioaikaa pidentää 8 tuntiin laskettuna käyttövalmiin

MabCampath-infuusioliuoksen valmistamisesta.

MabCampath-valmisteen farmakologiseen vaikutukseen perustuva lymfosyyttien vaikea puutostila kehittyy väistämättä ja voi kestää pitkään. CD4 ja CD8 T-solujen määrä alkaa nousta 8–12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja niiden korjaantuminen jatkuu usean kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. MabCampathia ensilinjan hoitona saavilla potilailla CD4+-määrän palautuminen arvoon ≥ 200 solua/ μ l tapahtui 6 kuukaudessa hoidon jälkeen; kaksi kuukautta hoidon jälkeen mediaani oli kuitenkin 183 solua/ μ l. Aiemmin hoidetuilla MabCampath-hoitoa saavilla potilailla keskimääräinen aika, joka kuluu 200 solua/ μ l -tason saavuttamiseksi, on 2 kuukautta viimeisen MabCampath-infuusion jälkeen, mutta aikaa voi kulua yli 12 kuukautta ennen kuin hoidon aloittamista edeltänyt keskimääräinen taso saavutetaan. Tämä voi altistaa potilaat opportunistisille infektioille. Erittäin suositeltavaa on, että potilaille aloitetaan infektioiden estolääkitys hoidon aikana (esim. 1 tabletti trimetopriimi/sulfametoksatsolia 2 kertaa päivässä, 3 kertaa viikossa, tai muu ehkäisevä hoito *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuumetta vastaan, sekä tehokas suun kautta otettava herpeslääke, esim. 250 mg famsikloviiria kaksi kertaa vuorokaudessa). Estolääkitystä tulee jatkaa vähintään 2 kuukautta MabCampath-hoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes CD4+ määrä on palautunut tasolle 200 solua/ μ l tai sen yli riippuen siitä, kumpi tapahtuu myöhemmin.

Suurentunut infekioon liittyvien komplikaatioiden riski on mahdollinen, jos potilasta hoidetaan useilla solunsalpaajalääkkeillä tai biologisilla aineilla.

Koska voimakkaasti lymfopenisillä potilailla saattaa esiintyä käänteisshylyntää (Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TAGVHD), suositellaan, että MabCampath-hoitoa saaneille annetaan säteilytettyjä verituotteita.

Oireetonta laboratoriotesteissä positiivista sytomegaloviruksen (CMV) viremiaa ei tule välttämättä pitää vakavana infektionä, joka vaatii hoidon keskeyttämisen. CMV-infektion oireita on seurattava jatkuvasti MabCampath-hoidon aikana ja vähintään kaksi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Ohimenevää 3. tai 4. asteen neutropeniaa ilmenee hyvin yleisesti 5–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ohimenevää 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa ilmenee hyvin yleisesti 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana, minkä jälkeen se alkaa useimmilla potilailla korjaantua. Potilaiden hematologisen tilan tarkkailu on tämän vuoksi indisoitu. Jos potilaalle kehittyy vaikea hematologinen toksisuus, tulee MabCampath-hoito keskeyttää kunnes tilanne korjaantuu. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun hematologinen toksisuus on korjaantunut (ks. kohta 4.2). MabCampath-hoito on lopetettava kokonaan, jos potilaalla ilmenee autoimmuunitrombosytopenia tai autoimmuunitrombosytopenia.

Täydellinen verenkuvaja verihiutaleiden laskenta täytyy tehdä säännöllisin väliajoin MabCampath-hoidon aikana ja vielä tiheämmin potilailla, joille kehittyy sytopenioita.

CD52:n ekspression säännöllistä ja systemaattista monitorointia ei edellytetä rutiininomaisena kliinisenä käytäntönä. Jos hoidon uudelleen aloittamista kuitenkin harkitaan, on parasta ensin varmistua CD52:n ekspression olemassaolosta. Ensilinjan hoitona MabCampathia saavilla potilailla ei havaittu CD52:n ekspression menetystä taudin etenemisen tai kuoleman aikaan.

MabCampath, muriinit tai kimeeriset monoklonaliset vasta-aineet voivat aiheuttaa potilailla allergiaa tai yliherkkyyttä.

On syytä varautua yliherkkyyksireaktioiden hoitamiseen sekä aloittamaan hätätoimenpiteet lääkevalmisteen annostuksen aikana mahdollisesti ilmaantuvan reaktion vuoksi. Lisätietoja on kohdassa 4.2.

Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tutkimuksia erityisesti iän vaikutuksesta MabCampathin käyttöön ja toksisuuteen ei ole tehty.

Yleensä iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) sietävät sytotoksista hoitoa huonommin kuin nuoremmat. Koska KLL:ää esiintyy yleisesti tässä vanhemmassa ikäryhmässä, tulee näitä potilaita tarkkailla huolellisesti (ks. kohta 4.2). Ensilinjan hoitoa saavilla ja aiemmin hoidetuilla potilailla ei havaittu merkittäviä ikään liittyviä teho- tai turvallisuuseroja; tietokantojen koot ovat kuitenkin rajallisia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka MabCampath-valmisteella ei ole tehty lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia, MabCampathin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tiedossa. Koska MabCampath on ihmisellä esiintyvän kaltainen rekombinantti proteiini, P450-välitteistä lääkkeiden yhteisvaikutusta ei odoteta esiintyvän. MabCampath-valmistetta ei kuitenkaan suositella annettavaksi 3 viikkoon muiden kemoterapia-aineiden annon jälkeen.

Vaikka asiaa ei ole tutkittu, suositeltavaa on, ettei potilaille anneta eläviä virusrokotteita ainakaan 12 kuukauteen MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen. Kykyä kehittää ensisijainen tai anamnestic humoraalivaste mille tahansa rokotteelle ei ole tutkittu.

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

MabCampath-valmisteen käyttö on kontraindisoitu raskauden aikana. Humaanin IgG:n tiedetään läpäisevän istukan. MabCampath saattaa myös läpäistä istukan ja mahdollisesti aiheuttaa sikiön B- ja T-solulymfosyyttien vajausta. MabCampathilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia. Raskaudenaikaisen MabCampath-valmisteen käytön mahdollisista sikiöön kohdistuvista haittavaikutuksista ei ole tietoa.

Miesten ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää MabCampath-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Imetys

MabCampath valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, imettäminen tulee keskeyttää hoidon ajaksi ja vähintään 4 viikon ajaksi MabCampath-hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

MabCampathista ei ole tehty riittäviä tutkimuksia, jotka arvioivat lääkkeen vaikutusta hedelmällisyyteen. Ei tiedetä, vaikuttaako MabCampath ihmisen lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Varovaisuutta täytyy kuitenkin noudattaa, sillä sekavuutta ja uneliaisuutta on raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (MedDRA SOC) mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisen tutkimuksen tietoihin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään tietyn haittavaikutuksen ja sen synonyymien ja siihen liittyvien tilojen kuvaamiseen.

Esiintymistiheydet on määritetty erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Harvinaisemmista tapahtumista ei ole tietoja tutkitun joukon koon vuoksi: n=147 ensilinjan hoitona saavia potilaita ja n=149 aiemmin hoidettuja potilaita.

MabCampathin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat: infuusioreaktiot (kuume, vilunväreet, hypotensio, urtikaria, pahoinvointi, ihottuma, takykardia, dyspnea), sytopeniat (neutropenia, lymfopenia, trombositopenia, anemia), infektiot (sytomegalovirus-viremia, sytomegalovirus-infektio, muut infektiot), ruoansulatusjärjestelmän oireet (pahoinvointi, emeesi, vatsakipu) ja neurologiset oireet (unettomuus, ahdistus). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat sytopeniat, infuusioreaktiot ja immunosuppressio/infektiot.

Haittavaikutukset ensilinjan hoitona (first-line) saavilla potilailla

Turvallisuustiedot MabCampath valmistetta ensilinjan hoitona saavilla B-KLL-potilailla perustuvat haittavaikutuksiin, joita ilmeni satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen osallistui 147 potilasta ja siinä tutkittiin MabCampathia yksittäislääkkeenä 30 mg:n annoksena laskimonsisäisesti kolme kertaa viikossa 12 viikon ajan annoksen lisäysjakso mukaan lukien. Noin 97 % aiemmin hoitamattomista (ensilinjan) potilaista koki haittavaikutuksia. Ensilinjan hoitona saavilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia esiintyi yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla.

Haittavaikutukset MabCampath-hoidon aikana tai 30 päivää sen päättymisen jälkeen on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Lääkevalmisteella ei enää myytilupaa

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Sytomegalovirus-viremia Sytomegalovirus-infektio	Pneumonia Bronkiitti Faryngiitti Suun kandidiaasi	Sepsis Stafylokokkibakteremia Tuberkuloosi Bronkopneumonia Herpes ophthalmicus Beetahemolyyttinen streptokokki-infektio Kandidiaasi Sukuelinten kandidiaasi Virtsatieinfektio Kystiitti Vartalosilja Nasofaryngiitti Nuha
Veri ja imukudos		Kuumeinen neutropenia Neutropenia Leukopenia Trombosytopenia Anemia	Agranulosytoosi Lymfositopenia Lymfadenopatia Nenäverenvuoto
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonlasku	Tuumorilyysioireyhtymä Hyperglykemia Kokonaisproteiinin lasku Anoreksia
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus	
Hermosto		Synkopee Huimaus Vapina Parestesia Hypoestesia Päänsärky	Vertigo
Silmät			Konjunktiviitti
Sydän		Syanoosi Bradykardia Takykardia Sinustakykardia	Sydänpysähdys Sydäninfarkti Angina pectoris Eteisvärinä Eteisperäinen rytmihäiriö Sinusbradykardia Supraventrikulaarinen lisälyönti
Verisuonisto	Hypotensio	Hypertensio	Ortostaattinen hypotensio Kuumat aallot Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi Dyspnea	Hypoksia Pleuraeffuusio Dysfonia Nuha

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Vatsakipu	Ileus Suun vaivat Vatsavaivat Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma Ihottuma	Allerginen ihottuma Kutina Hyperhidroosi Eryteema	Kutiava ihottuma Täpläinen ihottuma Punoittava ihottuma Dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Myalgia TULES-kipu Selkäkipu	Luukipu Artralgia TULES-rintakipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet			Vähentynyt virtsaneritys Dysuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Vilunväristykset	Väsymys Heikkous	Limakalvotulehdus Injektiokohdan punoitus Paikallinen turvotus Injektiokohdan turvotus Huonovointisuus

Akuutteja infuusioon liittyviä reaktioita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia, oksentelua, uupumusta, ihottumaa, urtikariaa, hengenahdistusta, päänsärkyä, kutinaa ja ripulia, on raportoitu. Suurin osa näistä reaktioista on vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Akuutteja infuusioreaktioita esiintyy yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla ja ne vähenevät merkittävästi sen jälkeen. Infuusioon liittyvät luokan 3 ja 4 reaktiot ovat melko harvinaisia ensimmäisen hoitoviikon jälkeen.

Haittavaikutukset aiemmin hoidetuilla potilailla

Turvallisuustiedot aiemmin hoidetuilla B-KLL-potilailla perustuvat 149 potilaaseen, jotka osallistuivat MabCampathin yksihaaraisiin tutkimuksiin (tutkimukset 1, 2 ja 3). Yli 80 % aiemmin hoidetuista potilaista voi odottaa saavan haittavaikutuksia, ja yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia esiintyy yleensä ensimmäisellä hoitoviikolla. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Sepsis Keuhkokuume Herpes simplex	Sytomegalovirusinfektio Pneumocystis jiroveci - infektio Pneumoniitti Sieni-infektio Kandidiaasi Herpes zoster Absessi Virtsatietulehdus Sinuiitti Bronkiitti Ylähengitystieinfektio Faryngiitti Infektio	Bakteeri-infektio Virusinfektio Sieni-ihottuma Laryngiitti Nuha Kynsisilja
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lymfooman kaltaiset sairaudet
Veri ja imukudos	Granulosytopenia Tromosytopenia Anemia	Kuumeinen neutropenia Pansytopenia Leukopenia Lymfopenia Purppura	Luuytimen aplasia DIC Hemolyyttinen anemia, alentunut haptoglobiini Luuydindepressio Nenäverenvuoto Ienverenvuoto Epänormaalit hematologiset arvot
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot Vakava anafylaksia ja muut yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	Hyponatremia Hypokalsemia Painon lasku Dehydraatio Jano	Hypokalemia Pahentunut diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus Levottomuus Masennus Unihäiriöt Unettomuus	Depersonalisaatio Persoonallisuushäiriöt Epänormaali ajatuksenkulku Impotenssi Hermotuneisuus
Hermosto	Päänsärky	Vertigo Huimaus Vapina Parestesia Hypestesia Hyperkinesia Makuaistin menetys	Synkopee Kävelyvaikeus Dystonia Hyperstesia Neuropatia Makuaistin häiriöt
Silmät		Konjunktiviitti	Endoftalmiitti
Kuulo ja tasapainoelin			Kuurous Tinnitus

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Sydän		Sydämentykytys Takykardia	Sydämen pysähdys Sydäninfarkti Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Rytmihäiriöt Bradykardia Epänormaali EKG
Verisuonisto	Hypotensio	Hypertensio Vasospasmi Punoitus	Perifeerinen iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hypoksia Veriyskös Bronkospasmi Yskä	Hengityksen vinkuminen Puristava tunne nielussa Keuhkoinfektio Pleuraeffuusio Hiljentyneet hengityssään Hengitystiesairaus
Ruoansulatus-elimistö	Oksentelu Pahoinvointi Ripuli	Gastrointestinaalinen verenvuoto Haavainen stomatiitti Stomatiitti Vatsakivut Dyspepsia Ummetus Ilmavaivat	Gastroenteriitti Kielen haavauma Ientulehdus Hikka Röyhtäily Suun kuivuminen
Maksa ja sappi		Maksan toiminnanhäiriöt	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina Urtikaria Ihottuma Hyperhidroosi	Rakkulainen ihottuma Punoittava ihottuma	Makulo-papulaarinen ihottuma Ihon sairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelvaivat Lihaskipu Luustokivut Selkäkipu	Jalkakivut Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria Virtsainkontinenssi Heikentynyt virtsasuihku Polyuria Munuaisten toiminnanhäiriöt

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväreet Kuume Väsymys	Rintakipu Influenssan kaltaiset oireet Mukosiitti Suun turvotus Turvotus Astenia Pahoinvointi Lämpötilan vaihtelun tunne Injektiokohdan reaktiot Kipu	Keuhkoödeema Perifeerinen turvotus Periorbitaalinen turvotus Limakalvon haavaumat Injektiokohdan mustelmat Injektiokohdan ihottuma Injektiokohdan kipu

Lääkkeen jälkivalvonnan aikana havaitut haittavaikutukset

Infuusioon liittyvät reaktiot: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita, mukaan lukien bronkospasmi, hypoksia, pyörtyminen, keuhkoinfiltraatiot, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen pysähtyminen, sydäninfarkti, rytmihäiriöt, akuutti sydämen vajaatoiminta ja sydämenpysähdys, on havaittu. Vakavia anafylaktisia ja muita yliherkkyysoireyhtymiä, kuten anafylaktista shokkia ja angioödemaa, on raportoitu melko harvinaisina MabCampath-hoidon seurauksena. Nämä oireet voidaan parantaa tai niitä voidaan välttää käyttämällä esilääkitystä ja asteittaisia annoslisäyksiä (ks. kohta 4.4).

Infektiot: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia virusinfektioita (esim. adenovirus, parainfluenssa, hepatiitti B, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML) bakteeri-infektioita (mukaan lukien tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakterioosi, nokardioosi), alkueläin-infektioita (esimerkiksi toksoplasma gondii) sekä sieni-infektioita (esim. rinokerebraalinen mukormykoosi) ja latenttien infektioiden reaktivoitumista on esiintynyt valmisteen kauppaantulon jälkeen. Suositeltu infektioiden estolääkitys näyttäisi vähentävän tehokkaasti *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume (PCP) ja herpes -infektioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Epstein Barr -virukseen (EBV) liittyvää lymfoproliferatiivista tautia on raportoitu, joskus kuolemaan johtaneita tapauksia.

Veri ja imukudos: Vakavia verenvuotoja on raportoitu.

Immuunijärjestelmä: Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia autoimmuuni-häiriöitä, kuten autoimmuunihemolyyttistä anemiam (AIHA), autoimmuunitrombosytopeniaa, aplastista anemiam, Guillain-Barrén oireyhtymää ja sen kroonista muotoa eli kroonista inflammatorista demyelinoivaa polyradikulo neuropatiaa, on raportoitu. Positiivista Coombsin testiä on myös havaittu. Kuolemaan johtavaa käänneishyljintää (Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TAGVHD) on myös raportoitu.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu.

Hermosto: Trombosytopeniapotilailla on esiintynyt kuolemaan johtavaa kallonsisäistä verenvuotoa.

Sydän: Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, kardiomyopatiaa ja alentunutta ejektiofraktiota on raportoitu harvinaisina potilailla, joita on aiemmin hoidettu mahdollisesti kardiotoxisilla lääkkeillä.

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat saaneet toistuvasti jopa 240 mg:n annoksia MabCampathia. Näillä potilailla 3. tai 4. asteen haittavaikutusten, kuten kuumeen, hypotonian ja anemian esiintyminen, voi olla yleisempää. Spesifistä vastalääkettä MabCampath-valmisteelle ei tunneta. Yliannostus hoidetaan lopettamalla

MabCampathin annostelu ja antamalla tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC04.

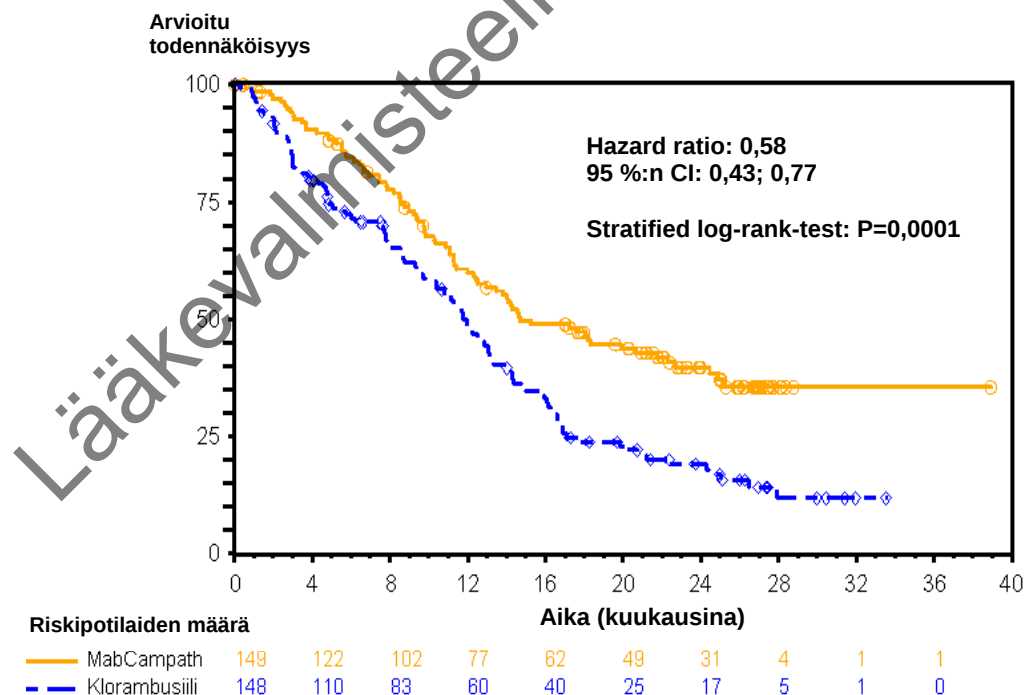
Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu humanisoitu IgG1 kappa monoklonaalinen vasta-aine. Se on spesifinen 21–28 kD lymfositin pintaglykoproteiinille (CD52), jota esiintyy ensisijaisesti normaalien ja malignien B- ja T-lymfosyyttien pinnalla. Alemtutsumabi on tuotettu siirtämällä kuusi komplementaarisuudesta vastaavaa aluetta rotan monoklonaalisesta IgG2a-vasta-aineesta humaanin IgG1-immunoglobuliinimolekyyliin.

Alemtutsumabi aiheuttaa lymfositien hajoamisen sitoutumalla erittäin ekspressiiviseen, non-moduloivaan CD52-antigeeniin, jota esiintyy varsinkin kaikkien B- ja T-lymfosyyttien, samoin kuin monosyyttien, tymosyyttien ja makrofagien pinnalla. Vasta-aine välittää lymfositien hajoamista komplementivälitteisen ja vasta-aine riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden kautta. Antigeeniä on löydetty pienestä osasta (<5 %) granulosyyteistä, mutta ei erytrosyyteistä eikä verihiutaleista. Alemtutsumabin ei ole havaittu vahingoittavan hematopoieettisia kantasoluja eikä progenitorisoluja.

Aiemmin hoitamattomat B-KLL-potilaat

MabCampathin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin faasin 3. avoimessa, satunnaistetussa, vertailevassa tutkimuksessa hoitoa tarvitsevilla aiemmin hoitamattomilla (ensilinjan hoito) B-KLL-potilailla (Raiaste I–IV). MabCampathin osoitettiin olevan klorambusiliä parempi, kun ensisijaisena päätetapahtumana oli progressiivapaa elinaika (PFS) (ks. kuva 1).

Kuva 1: Progressiivapaa elinaika ensilinjan hoitotutkimuksessa (hoitoryhmittäin)



Toissijaisia päätetapahtumia olivat täydellinen hoitovaste (CR) ja hoidon kokonaisvaste (CR tai osittainen hoitovaste PR) prosentteina käytettäessä 1996 NCIWG-kriteerejä, hoitovasteen kesto, aika vaihtoehtoiseen hoitoon ja kahden hoitohaaran turvallisuus.

Aiemmin hoitamattomien potilaiden tutkimusjoukon ja tulosten yhteenveto

	Hoitovasteen ja sen keston riippumaton arviointi		
	MabCampath n=149	Klorambusiili n=148	P-arvo
Ikä, mediaani (vuosina)	59	60	Ei oleellinen
III/IV Rai-asteen tauti	33,6 %	33,1 %	Ei oleellinen
Hoidon kokonaisvaste	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Täydellinen hoitovaste (CR)	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
MRD negatiivinen****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Osittainen hoitovaste (PR)	59,1 %	53,4 %	Ei oleellinen
Hoitovasteen**, CR:n tai PR:n kesto (kuukausina)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ei oleellinen
K-M-mediaani (95 %:n luottamusväli)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Aika vaihtoehtoiseen hoitoon (kuukausina)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
K-M-mediaani (95 %:n luottamusväli)			

*Pearsonin chi-square-testi tai Exact-testi

** Parhaimman hoitovasteen kesto

*** log-rank-testi ositettu Rai-ryhmittäin (Aste I-II vs. III-IV)

**** 4-värivirtausytometrialla

Sytogeneettinen analyysi aiemmin hoitamattomilla B-KLL-potilailla:

B-KLL:n sytogeneettisen profiilin on yhä etenevissä määrin tunnustettu antavan tärkeitä prognostisia tietoja, ja se saattaa ennustaa tiettyjen hoitojen hoitovasteen. Ensilinjan hoitona saavista potilaista (n=282), joiden perustason sytogeeniset tiedot (FISH) olivat saatavilla tutkimuksessa 4, 82 %:lla havaittiin kromosomipoikkeavuuksia, kun taas 18 %:lla oli normaali karyotyyppi.

Kromosomipoikkeavuudet luokiteltiin Döhnerin hierarkisen mallin mukaan. Ensilinjan hoitona saavilla potilailla, joita hoidettiin joko MabCampathilla tai klorambuusilla, 21 potilaalla oli 17p deleetio, 54 potilaalla 11q deleetio, 34 potilaalla trisomia 12, 51 potilaalla normaali karyotyyppi ja 67 potilaalla yksinomaan 13q deleetio.

Hoidon kokonaisvaste oli parempi klorambusiiliin verrattuna potilailla, joita hoidettiin MabCampathilla ja joilla oli mikä tahansa 11q deleetio (87 % vs. 29 %; p<0,001) tai yksinomaan 13q deleetio (91 % vs. 62 %; p=0,0087). Hoitovasteen paranemista havaittiin MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli 17p deleetio (64 % vs. 20 %; p=0,0805). Täydellinen remissio oli myös parempi MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli yksinomaan 13q deleetio (27 % vs. 0 %; p=0,0009). Progressiion mediaanielin aika oli parempi MabCampath-hoitoa saavilla potilailla, joilla oli yksinomaan 13q deleetio (24,4 vs. 13,0 kuukautta; p=0,0170 ositettuna Rai-asteittain). Progressiivapaa elin aika parani potilailla, joilla oli 17p deleetio, trisomia 12 ja normaali karyotyyppi, mutta sitä ei voi pitää merkitsevänä pienen otoskoon takia.

Sytomegaloviruksen arviointi PCR:llä:

Ensilinjan hoitona saavien potilaiden satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 4) MabCampath-hoitoa saavien potilaat testattiin viikoittain sytomegaloviruksen varalta polymeerasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) hoidon alusta sen loppuun asti ja kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tässä tutkimuksessa vain oireeton positiivinen PCR sytomegaloviruksen osalta raportoitiin 77/147:stä (52,4 %) MabCampath-hoitoa saavasta potilaasta; oireileva sytomegalovirusinfektio raportoitiin harvinaisempana 23/147:stä

MabCampath-hoitoa saavasta potilaasta (16 %). MabCampath-hoitohaarassa 36/77:stä (46,8 %) potilaasta, joilla oli PCR positiivinen oireeton sytomegalovirus, sai virushoitoa ja näistä potilaista 47/77:stä (61 %) MabCampath-hoito keskeytettiin. MabCampath-hoidon aikaisella PCR positiivisella oireettomalla sytomegaloviruksella tai PCR positiivisella oireilevalla sytomegalovirusinfektiolla ei ole mitattavaa vaikutusta progressiovapaaseen elinaikaan (PFS).

Aiemmin hoidetut B-KLL-potilaat:

MabCampathin tehokkuuden määrittely perustuu valmisteella aikaansaadun kokonaishoitovasteen ja elossa olevien potilaiden määrän mukaan. Alla olevassa taulukossa on esitetty yhteenveto tiedoista, jotka on saatu kolmesta kontrolloimattomasta B-KLL-tutkimuksesta:

Tehokkuusparametrit	1. tutkimus	2. tutkimus	3. tutkimus
Potilaiden lukumäärä	93	32	24
Diagnostinen ryhmä	B-KLL-potilaat, joille oli annettu alkyloivaa ainetta ja joilla ei saatu hoitovastetta fludarabiinilla	B-KLL-potilaat, joilla ei saatu hoitovastetta tai joiden tauti uusiutui tavanomaisen kemoterapiahoidon jälkeen	B-KLL-potilaat (sekä yksi PLL-potilas), joilla ei saatu hoitovastetta tai joiden tauti uusiutui fludarabiini-hoidon jälkeen
Ikä, mediaani (vuotta)	66	57	62
Sairauden vaikeusaste (%)			
Rain aste III/IV	76	72	71
B-KLL-oireet	42	31	21
Edeltävät hoitojaksot (%):			
Alkyloivat aineet	100	100	92
Fludarabiini	100	34	100
Aiempien hoitojaksojen lukumäärä (vaihteluväli)	3 (2–7)	3 (1–10)	3 (1–8)
Hoitojakson annostelun aloittaminen	Asteittainen nostaminen 3 mg:sta 10 mg:n kautta 30 mg:aan	Asteittainen nostaminen 10 mg:sta 30 mg:aan	Asteittainen nostaminen 10 mg:sta 30 mg:aan
Hoitojakson viimeinen annostus	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa	30 mg i.v. 3 kertaa viikossa
Hoidon kokonaisvaste (%)	33	21	29
(95 %:n luottamusväli)	(23–43)	(8–33)	(11–47)
Täydellinen vaste	2	0	0
Osittainen vaste	31	21	29
Vasteen kesto, mediaani (kk)	7	7	11
(95 %:n luottamusväli)	(5–8)	(5–23)	(6–19)
Vasteen saavuttamiseen kulunut aika, mediaani (kk)	2	4	4
(95 %:n luottamusväli)	(1–2)	(1–5)	(2–4)
Elossa, ei etenemistä (kk)	4	5	7
(95 %:n luottamusväli)	(3–5)	(3–7)	(3–9)
Elossa (kk):			
(95 %:n luottamusväli)			
Kaikki potilaat	16 (12–22)	26 (12–44)	28 (7–33)
Potilaat, joilla havaittiin hoitovaste	33 (26–ES)	44 (28–ES)	36 (19–ES)

ES = ei saavutettu

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikkaa tutkittiin kroonista lymfaattista B-solu leukemiaa (B-KLL) sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet MabCampath-hoitoa ja joiden aikaisempi hoito puriinianalogeilla ei ollut onnistunut. MabCampathia annettiin 2 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona annosteluohjeiden mukaan, aloittaen 3 mg:sta ja lisäten annosta 30 mg:aan 3 kertaa viikossa korkeintaan 12 viikon ajan. MabCampathin farmakokinetiikka noudatti 2-tila mallia ja osoitti epälineaarista eliminaatiokinetiikkaa. Viimeisen 30 mg annoksen jälkeen vakaan tilan jakaantumistilavuus oli keskimäärin 0,15 l/kg (vaihteluväli 0,1–0,4 l/kg), osoittaen lääkeaineen jakautuvan pääasiassa solunulkoisiin nesteisiin ja plasmaan. Systeminen puhdistuma väheni toistuvan annostelun yhteydessä vähentyneen reseptorivälitteisen puhdistuman takia (ts. CD52-reseptorien häviäminen). Toistuvan annostelun ja plasmassa sitä seuraavan lääkeainepitoisuuden kumulaation takia eliminaationopeus lähestyi nollatason kinetiikkaa. Puoliintumisaika ensimmäisen 30 mg annoksen jälkeen oli 8 tuntia (vaihteluväli 2–32 tuntia), ja viimeisen 30 mg annoksen jälkeen 6 tuntia (vaihteluväli 1–14 päivää). Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin noin 6 viikon hoidon jälkeen. Farmakokinetiikassa ei havaittu eroja mies- ja naispotilaiden välillä, eikä myöskään ikään liittyviä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alemtutsumabin prekliininen arviointi eläimillä rajoittuu Cynomolgus-apinoihin siitä syystä, että CD52-vasta-aineen ekspressio puuttuu ei-kädellisiltä lajeilta.

Lymfosytopenia oli yleisin hoitoon liittyvä vaikutus tällä lajilla. Vähäistä kumulatiivista vaikutusta lymfosyyttivajeeseen nähtiin tutkittaessa toistuvia annoksia verrattuna kerta-annosta käyttäviin tutkimuksiin. Lymfosyyttivaje palautui nopeasti, kun annostelu lopetettiin. Reversiibeliä neutropeniaa havaittiin päivittäisten laskimonsisäisten ja ihonalaisten 30 viikojen jatkuneiden annostelujen jälkeen, mutta ei 14 vuorokautta jatkuneiden, kerran vuorokaudessa tapahtuneiden annostelujen jälkeen. Luuydinnäytteiden histopatologiset koetulokset eivät osoittaneet merkittäviä hoidosta aiheutuneita muutoksia. Laskimonsisäiset 10 ja 30 mg/kg:n kerta-annokset aiheuttivat keskivaikeaa ja vaikeaa annosriippuvaista hypotoniaa, johon liittyi lievää takykardiaa.

MabCampathin Fab-sitoutumista todettiin lymfoidisissa kudoksissa ja mononukleaarisessa fagosyyttijärjestelmässä. Huomattavaa Fab-sitoutumista todettiin myös uroksen lisääntymiselimistössä (lisäkives, sperma, rakkularauhanen) ja ihossa.

Yllä esitetyt toksisuustutkimukset eivät paljastaneet muita löydöksiä, joilla olisi huomattavaa merkitystä kliinisessä käytössä.

MabCampathilla ei ole tehty lyhyt- tai pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisen ja mutageenisen potentiaalin tutkimiseksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumedetaatti
Polysorbaatti 80
Kaliumkloridi
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopimattomuuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta. Muita lääkevalmisteita ei kuitenkaan saa lisätä MabCampaith-infuusionesteeseen eikä antaa samanaikaisesti saman IV-reitin kautta.

6.3 Kestoaika

Avaamaton ampulli: 3 vuotta.

Käyttövalmis liuos: MabCampaith ei sisällä antimikrobista säilytysainetta. MabCampaith on käytettävä 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käyttövalmis liuos on säilytettävä 15–30 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa. Tämä käyttövalmiin liuoksen kesto aika pätee ainoastaan silloin, kun liuoksen valmistus tapahtuu ehdottoman aseptisissä olosuhteissa ja liuos säilytetään valolta suojassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

Käyttövalmiin lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas tyyppin I lasiampulli, suljettu kumitulpalla, joka sisältää 1 ml konsentraattia.

Pakkauskoko: 3 injektiopulloa sisältävä pahvikotelo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullon sisältö tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä. Se ei saa sisältää hiukkasia tai olla värjäntynyt. Injektiopulloa ei saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia tai jos liuoskonsentraatti on värjäntynyt.

MabCampaith ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten MabCampaith valmisteen käyttökuntoon saattamisessa laskimonsisäiseen annosteluun on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttövalmiiksi laimennettu infuusioliuos tulee käyttää 8 tunnin kuluessa laimentamisesta ja on suojattava valolta. Tarvittava määrä injektiopullon sisällöstä lisätään 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuosta. Pussia tulee käänellä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta valmistettava liuos pysyy steriilinä etenkin, kun se ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita.

Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä MabCampaith-infuusioliuokseen eikä annostella samanaikaisesti saman infuusiolinjan kautta (ks. kohta 4.5).

MabCampaith-infuusioliuoksen käsittelyssä ja valmistuksessa täytyy noudattaa varovaisuutta. Lateksikäsineiden ja suojasilmälasiin käyttöä suositellaan altistumisen välttämiseksi siltä varalta, että injektiopullo menee rikki tai ainetta pääsee roiskumaan. Raskaana olevien tai naisten, jotka yrittävät tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä MabCampaithia.

Asianmukaisia käsittely- ja hävitysmenetelmiä täytyy noudattaa. Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte tulee hävittää polttamalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/193/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ/UUDISTAMISPÄIVÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 06/07/2001
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 10/07/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVANAINEEEN VALMISTAJA JA
ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk CB9 8PU
Iso-Britannia

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Myyntiluvan haltija sopii kansallisten viranomaisten kanssa tietolehtisen yksityiskohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki MabCambath-valmistetta määräävät lääkärit saavat hoitohenkilökunnan tietopaketin, joka sisältää seuraavan materiaalin:

- tietolehtinen
- valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste sekä myyntipäällysmerkinnät.

Tietolehtisen tärkeimmät kohdat

- Opportunististen infektioiden riski, erityisesti CMV-viremia
- Suositus elävien rokotteiden välttämiseksi ainakin 12 kuukauden ajan MabCampath-hoidon jälkeen

- Infuusioreaktoriski
 - o esilääkityksen tarve
 - o yliherkkyyssreaktioiden hoitoon (elvytys mukaan lukien) on varauduttava lääkkeen annon aikana
 - o infuusioreaktoriski on suurin ensimmäisellä hoitoviikolla
 - o jos reaktio on kohtalainen tai vaikea, annos on pidettävä samana (ts. sitä ei saa suurentaa), kunnes potilas sietää hyvin annoksen
 - o jos hoito keskeytetään yli 7 päiväksi, MabCampath-hoito tulisi aloittaa uudelleen lisäämällä annosta vähitellen.

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava PSUR-tiedot vuosittain, ellei CHMP muuta ilmoita.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2 esitetystä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), versio 3.3, sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MabCampath 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 10 mg alemtutsumabia.
Yksi ampulli sisältää 30 mg alemtutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineosat:

Natriumedetaatti, polysorbaatti 80, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävävesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
3 x 3 ml:n ampullia
30 mg / 3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen valmisteen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP{kk/vvvv}
Lue pakkausselosteesta tiedot käyttövalmiin lääkevalmisteen säilyttämisestä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte täytyy hävittää polttamalla.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Myyntiluvan haltija:

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/193/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MabCampath 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{kk/vvvv}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 mg / 3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MabCampath 30 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 30 mg alemtutsumabia.
Yksi injektio pullo sisältää 30 mg alemtutsumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineosat:
Natriumedetaatti, polysorbaatti 80, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi,
dinatriumfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
3 x 1 ml:n injektio pulloa
30 mg/ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen valmisteeseen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP{kk/vvvv}
Lue pakkausselosteesta tiedot käyttövalmiin lääkevalmisteen säilyttämisestä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte täytyy hävittää polttamalla.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Myyntiluvan haltija:

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/193/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLO
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

MabCampath 30 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{kk/vvvv}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

30 mg/ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIEDOT KÄYTTÄJÄLLE

MabCampath 10 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä MabCampath on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät MabCampath-valmistetta
3. Miten MabCampath-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MabCampath-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ MABCAMPATH ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

MabCampath-valmistetta käytetään kroonista lymfaattista leukemias (KLL) sairastavien potilaiden hoitoon. KLL on lymfosyyttien (eräs veren valkosolutyypin) syöpä. MabCampath-valmistetta käytetään potilailla, joille fludarabiinia (toinen leukemian hoidossa käytettävä lääke) sisältävät hoitoyhdistelmät eivät ole sopivia.

MabCampath-valmisteen vaikuttava aine, alemtutsumabi, on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaalinen vasta-aine on sellainen vasta-aine (eräs proteiinityyppi), joka on suunniteltu tunnistamaan elimistön tietyissä soluissa esiintyvä tietty rakenne (jota kutsutaan antigeeniksi) ja sitoutumaan siihen. KLL:ssä elimistö tuottaa liian paljon lymfosyyttejä. Alemtutsumabi on suunniteltu sitoutumaan lymfosyyttien pinnalla esiintyvään glykoproteiiniin (proteiini, jota peittävät sokerimolekyylit). Tämän sitoutumisen tuloksena lymfosyytit kuolevat, mikä auttaa saamaan KLL:n hallintaan.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT MABCAMPATH-VALMISTETTA

Älä käytä MabCampath-valmistetta, jos:

- olet yliherkkä alemtutsumabilille tai samanlaista alkuperää oleville proteiineille, tai jollekin muulle MabCampath-valmisteen sisältämälle aineosalle (ks. kohta 6 "Muuta tietoa"). Lääkäri antaa sinulle lisätietoja
- sinulla on infektio
- sinulla on HIV
- sinulla on aktiivinen toinen syöpätauti
- olet raskaana (ks. myös "Raskaus").

Ole erityisen varovainen MabCampath-valmisteen suhteen:

Kun saat MabCampath-valmistetta **ensimmäisen kerran**, sinulla voi esiintyä haittavaikutuksia pian ensimmäisten infuusioiden jälkeen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Nämä vaikutukset heikentyvät vähitellen hoitoa jatkettaessa.

Sinulle voidaan antaa myös

- **steroideja, antihistamiineja tai analgeetteja** (kuumetta alentava lääke) joidenkin haittavaikutusten lieventämiseksi.

MabCampath-annosta ei lisätä ennen kuin haittavaikutukset ovat vähentyneet.

MabCampath-hoito voi laskea luonnollista infektioiden vastustuskykyä

- **antibiootteja ja viruslääkkeitä** voidaan antaa lisäsuojaksi.

Sinua tullaan tutkimaan *CMV* (sytomegalovirus) virusinfektioden toteamiseksi MabCampath -hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan hoidon antamisesta.

Lääkäri seuraa sinua tarkasti, jos

- sinulla on **sydänsairaus tai rintakipua** ja/tai käytät verenpainelääkkeitä **korkean verenpaineen** alentamiseksi, sillä MabCampath voi aiheuttaa näiden tilojen huononemista. Tällaisilla potilailla voi olla suurempi vaara saada sydänkohtaus.
- sinua on hoidettu **kemoterapian avulla tai muilla lääkkeillä**, jotka voivat aiheuttaa sydänvaurioita, lääkärisi haluaa ehkä tarkkailla sydämesi toimintaa MabCampath-hoidon aikana esimerkiksi EKG:n avulla tai seurata sydämen sykettä ja kehon painoa.
- sinulla esiintyy muita haittavaikutuksia, useimmiten häiriöitä verenkuvassa. Lääkäri tarkkailee hoidon vaikutuksia ja edistymistäsi huolellisesti säännöllisten verikokeiden avulla.
- olet yli 65-vuotias, voi olla että siedät lääkettä heikommin kuin muut potilaat.

MabCampath liuos tai erityisesti sen sisältämä proteiini voi aiheuttaa **allergisen tai yliherkkyyssreaktion**, kun infuusio annetaan sinulle. Lääkäri hoitaa sinua, jos näin tapahtuu.

Koska minkä tahansa verituotteen muodossa annettuun **verensiirtoon** liittyy kuolemaan johtavan reaktion mahdollisuus MabCampath-hoidon jälkeen, on suositeltavaa keskustella lääkärin kanssa **verituotteiden säteilyttämisestä** ennen verensiirtoa. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee epätavallisia oireita verensiirron jälkeen.

MabCampath-valmistetta ei suositella alle 17-vuotiaille lapsille eikä potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Erityisesti mainittakoon, että MabCampath-valmistetta **ei** tule käyttää 3 viikkoon minkään **muun syöpälääkkeen** käytön jälkeen.

Sinua ei saa myöskään rokottaa elävällä virusrokotteella MabCampath-hoidon aikana eikä vähintään 12 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen. Neuvottele lääkärin kanssa ennen kuin harkitset minkään rokotuksen ottamista.

Raskaus

MabCampath-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, joten jos:

- olet tai epäilet olevasi raskaana, ilmoita siitä heti lääkärille.

- olet hedelmällisessä iässä oleva nainen tai lisääntymiskykyinen mies, sinun täytyy käyttää luotettavaa raskaudenehkäisymenetelmää ennen kuin MabCampath-hoito aloitetaan, hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Sinun täytyy keskeyttää imettäminen, kun hoito aloitetaan. Imettämistä saa jatkaa vasta, kun olet neuvotellut asiasta ensin lääkärin kanssa, aikaisintaan 4 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

MabCampath-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Sinun tulee kuitenkin olla varovainen, sillä sekavuutta ja uneliaisuutta on havaittu. Neuvottele asiasta lääkärin kanssa.

3. MITEN MABCAMPATH-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

MabCampath annetaan laskimoon tiputuksen kautta. (Lisätietoja on myös hoitoalan ammattilaisille tarkoitettussa kohdassa.)

MabCampath-annoksen antaminen verenkiertoon kestää noin 2 tuntia.

MabCampath-hoito voi jatkua jopa **12 viikkoa** vasteesta riippuen.

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampath-annosta nostetaan hitaasti, jotta haittavaikutusten mahdollisuus pienenee ja kehosi sietäisi MabCampath-valmistetta paremmin.

Jos Sinulla ilmaantuu varhaisvaiheen haittavaikutuksia, sinulle annetaan alussa pienempiä annoksia kunnes haittavaikutukset häviävät tai lieventyvät. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti ja päättää sinulle sopivista MabCampath-annoksista koko hoitosi ajan.

Jos sinulle annetun MabCampath-valmisteen määrä ylittää suositukset

Lääkäri antaa sinulle asianmukaisen hoidon, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös MabCampath voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä tai vaihtaa annosta haittavaikutusten vähentämiseksi (ks. kohta 2 ”Ole erityisen varovainen”).

Kuolemaan johtaneita **vakavia haittavaikutuksia** on esiintynyt. Näitä ovat olleet muun muassa hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, vaikea-asteinen hengenahdistus, pyörtyminen, sydänkohtaus, veren punasolujen ja verihiutaleiden väheneminen, tulehdukset, aivoverenvuoto (kallonsisäinen verenvuoto). Yliaktiiviseen immuunijärjestelmään, jossa immuunijärjestelmä hyökkää oman kehon kimppeihin, liittyvät sairaudet voivat aiheuttaa matalan punasolumäärän, matalan verihiutalemäärän ja/tai matalan valkosolumäärän sekä hermostoon liittyviä häiriöitä. Nämä voivat myös olla kuolemaan johtavia.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä haittavaikutuksista.

Lisäksi on raportoitu vasta-aineita, jotka voivat tuhota punasoluja (Coombsin testi).

Erittäin yleiset haittavaikutukset (havaittu vähintään yhdellä 10:stä hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

Ensimmäisellä hoitoviikolla esiintynyt tavallisesti yhtä tai useampaa näistä haittavaikutuksista:

- kuume, vilunväristykset/paleleminen, hikoilu, pahoinvointi (sairauden tunne), oksentelu, matala verenpaine, veren valko- tai punasolujen vähäinen määrä, infektiot mukaan lukien keuhkokuume ja verenmyrkytys, suun alueen ärsytys ja/tai rakkulat, verihiutaleiden vähäinen määrä, väsymys, ihottuma, kutina, punaiset koholla olevat ihovauriot, hengenahdistus, päänsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus.

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä vain lieviä tai kohtalaisia ja ne vähenevät asteittain hoidon jatkuessa.

Yleiset haittavaikutukset (havaittu 1–10:llä sadasta hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

- korkea verenpaine, tiheä tai hidas pulssi, sydämen kiihtyminen, verisuonispasmit
- kasvojen punoitus, mustelmat iholla
- makuaistin muutokset
- kosketusherkyyden heikkeneminen
- huimaus, pyörrytyksen tunne, pyörtyminen, vapina tai tärisyvät liikkeet, levottomuuden tunne
- silmätulehdus (esim. sidekalvotulehdus)
- pistelyä tai polttava tunne iholla
- maksan toiminnan häiriöt, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- tulehdus, ärsytys ja/tai puristava tunne keuhkoissa, nielussa ja/tai nenän sivuonteloissa, kehon elinten riittämätön hapensaanti, yskä, veriyskökset.
- vatsan alueen verenvuoto (esim. vatsalaukussa ja suolistossa)
- injektiokohdan reaktiot, kuten punoitus, turvotus, kipu, mustelmat, tulehdus
- yleinen huonovointisuus, heikkous, kivut kehon eri osissa (lihakset, selkä, rintakehä, luut, nivelet, vatsa ja suolisto)
- painon lasku, kuivuminen, jano, alaraajojen turvotus, lämpötilan vaihtelun tunne, matalat veren kalsium- ja natriumtasot
- vilustumisen kaltaiset oireet
- absessi (paise), ihon punoitus tai allergiset ihoreaktiot, ihorakkulat
- sekavuus, levottomuus, masentuneisuus, unettomuus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (havaittu 1–10:llä 1000:sta hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

- luuydinsairaudet
- sydänsairaudet (sydämenpysähdys, sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta, epäsäännöllinen pulssi)
- verisairaudet (hyytymishäiriöt, vähentynyt proteiinipitoisuus, alhainen kaliumpitoisuus)
- korkea verensokeri, sokeritaudin paheneminen
- ienverenvuoto ja ientulehdus, rakkulat kielessä, nenäverenvuoto
- nestettä keuhkoissa, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, nuha, keuhkojen epätavalliset löydökset, imusolmukkeiden häiriö
- hermostuneisuus, poikkeavat ajatukset
- silmien ympärillä esiintyvä turvotus
- korvien soiminen, kuurous
- hikka, röyhtäily
- äänenkähäys
- epänormaali munuaisten toiminta
- ohutsuolen toimimattomuus
- impotenssi
- tasapainottomuus, lisääntynyt lihasjännitys
- poikkeavasti lisääntynyt tai muuttunut kosketusherkkyys

- poikkeava liikkeen aistiminen/tunne
- kipu virtsatessa, virtsasuihkun heikentyminen, tihtentynyt virtsaamistarve, verivirtsaisuus, pidätyskyvyttömyys
- tuumorilyysioireyhtymä (aineenvaihdunnallinen häiriö, jonka ensimmäiset oireet voivat olla kyljessä tuntuva kipu ja verivirtsaisuus)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. MABCAMPATH-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä MabCampath-valmistetta ulkopakkaukseen ja ampullin etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

MabCampath on käytettävä 8 tunnin kuluessa laimennuksen jälkeen. Sinä aikana liuos voidaan säilyttää 15–30 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa.

Älä käytä MabCampath-valmistetta, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai värinmuutoksia ennen liuoksen antamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen hävittää käyttämättömät lääkkeet. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä MabCampath sisältää

Vaikuttava aine on alemtutsumabi.

Yksi ml sisältää 10 mg alemtutsumabia. Yksi ampulli sisältää 30 mg alemtutsumabia.

Muut aineet ovat natriumedetaatti, polysorbaatti 80, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

MabCampath-valmiste on liuosmuotoinen infuusiokonsentraatti lasiampullissa. Kukin MabCampath-pakkaus sisältää 3 ampullia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Iso-Britannia

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berliini, Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**

Genzyme Belgium N.V.
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

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

България

Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

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

**Česká Republika/Slovenská Republika/
Slovenija**

Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 722 511

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 699 1200

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32712600

Österreich

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

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Pohja/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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampath-valmistetta annetaan 3 mg ensimmäisenä päivänä, 10 mg toisena päivänä ja 30 mg kolmantena päivänä, riippuen siedettävyydestä. Jatkossa MabCampath-valmistetta annetaan 30 mg kolmena päivänä per kalenteriviikko, joka toinen päivä enintään 12 viikon ajan.

Ampullin sisältö tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä. Se ei saa sisältää hiukkasia tai olla värjäätynyt. Ampullia ei saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia tai jos liuoskonsentraatti on värjäätynyt.

Koska MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta on suositeltavaa, että MabCampath valmistetaan laskimonsisäistä infuusiota varten aseptisia tekniikkaa noudattaen, ja että käyttövalmiiksi laimennettu infuusioliuos annetaan potilaalle viimeistään 8 tunnin kuluessa laimentamisesta, ja että liuos suojataan valolta. Tarvittava määrä ampullin sisällöstä tulee lisätä steriilin, matala-proteiinisidonnaisen, kuiduttoman 5 µm suodattimen kautta 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta tai 5 % glukoosi-infuusioliuosta. Pussia tulee käänellä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten sen käsittelyssä on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä MabCampath-infuusioliuokseen eikä annostella samanaikaisesti saman infuusiolinjan kautta.

MabCampath-infuusioliuoksen käsittelyssä ja valmistuksessa täytyy noudattaa varovaisuutta. Lateksikäsineiden ja suojalasien käyttöä suositellaan altistumisen välttämiseksi siltä varalta, että ampulli menee rikki tai ainetta pääsee roiskumaan. Raskaana olevien tai naisten, jotka yrittävät tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä MabCampath-valmistetta.

Asianmukaisia käsittely- ja hävittämismenetelmiä tulee noudattaa. Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte tulee hävittää polttamalla.

Lääkevalmisteella ei enää myynäiluppaa

PAKKAUSSELOSTE: TIEDOT KÄYTTÄJÄLLE

MabCampath 30 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Alemtutsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä MabCampath on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät MabCampath-valmistetta
3. Miten MabCampath-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MabCampath-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ MABCAMPATH ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

MabCampath-valmistetta käytetään kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien potilaiden hoitoon. KLL on lymfosyyttien (eräs veren valkosolutyypin) syöpä. MabCampath-valmistetta käytetään potilailla, joille fludarabiinia (toinen leukemian hoidossa käytettävä lääke) sisältävät hoitoyhdistelmät eivät ole sopivia.

MabCampath-valmisteen vaikuttava aine, alemtutsumabi, on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaalinen vasta-aine on sellainen vasta-aine (eräs proteiinityyppi), joka on suunniteltu tunnistamaan elimistön tietyissä soluissa esiintyvä tietty rakenne (jota kutsutaan antigeeniksi) ja sitoutumaan siihen. KLL:ssa elimistö tuottaa liian paljon lymfosyyttejä. Alemtutsumabi on suunniteltu sitoutumaan lymfosyyttien pinnalla esiintyvään glykoproteiiniin (proteiini, jota peittävät sokerimolekyylit). Tämän sitoutumisen tuloksena lymfosyytit kuolevat, mikä auttaa saamaan KLL:n hallintaan.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT MABCAMPATH-VALMISTETTA

Älä käytä MabCampath-valmistetta, jos:

- olet yliherkkä alemtutsumabille tai samanlaista alkuperää oleville proteiineille, tai jollekin muulle MabCampath-valmisteen sisältämälle aineosalle (ks. kohta 6 "Muuta tietoa"). Lääkäri antaa sinulle lisätietoja
- sinulla on infektio
- sinulla on HIV
- sinulla on aktiivinen toinen syöpätauti
- olet raskaana (ks. myös "Raskaus").

Ole erityisen varovainen MabCampath-valmisteen suhteen:

Kun saat MabCampath-valmistetta **ensimmäisen kerran**, sinulla voi esiintyä haittavaikutuksia pian ensimmäisten infuusioiden jälkeen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Nämä vaikutukset heikentyvät vähitellen hoitoa jatkettaessa.

Sinulle voidaan antaa myös

- **steroideja, antihistamiineja tai analgeetteja** (kuumetta alentava lääke) joidenkin haittavaikutusten lieventämiseksi.

MabCampath-annosta ei lisätä ennen kuin haittavaikutukset ovat vähentyneet.

MabCampath-hoito voi laskea luonnollista infektioiden vastustuskykyä

- **antibiootteja ja viruslääkkeitä** voidaan antaa lisäsuojaksi.

Sinua tullaan tutkimaan *CMV* (sytomegalovirus) virusinfektioiden toteamiseksi MabCampath-hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan hoidon antamisesta.

Lääkäri seuraa sinua tarkasti, jos

- sinulla on **sydänsairaus tai rintakipua** ja/tai käytät verenpainelääkkeitä **korkean verenpaineen** alentamiseksi, sillä MabCampath voi aiheuttaa näiden tilojen huononemista. Tällaisilla potilailla voi olla suurempi vaara saada sydänkohtaus.
- sinua on hoidettu **kemoterapian avulla tai muilla lääkkeillä**, jotka voivat aiheuttaa sydänvaurioita, lääkärisi haluaa ehkä tarkkailla sydämesi toimintaa MabCampath-hoidon aikana esimerkiksi EKG:n avulla tai seurata sydämen sykettä ja kehon painoa.
- sinulla esiintyy muita haittavaikutuksia, useimmiten häiriöitä verenkuvassa. Lääkäri tarkkailee hoidon vaikutuksia ja edistymistäsi huolellisesti säännöllisten verikokeiden avulla.
- olet yli 65-vuotias, voi olla että siedät lääkettä heikommin kuin muut potilaat.

MabCampath-liuos tai erityisesti sen sisältämä proteiini voi aiheuttaa **allergisen tai yliherkkyyssreaktion**, kun infuusio annetaan sinulle. Lääkäri hoitaa sinua, jos näin tapahtuu.

Koska minkä tahansa verituotteen muodossa annettuun **verensiirtoon** liittyy kuolemaan johtavan reaktion mahdollisuus MabCampath-hoidon jälkeen, on suositeltavaa keskustella lääkärin kanssa **verituotteiden säteilyttämisestä** ennen verensiirtoa. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee epätavallisia oireita verensiirron jälkeen.

MabCampath-valmistetta ei suositella alle 17-vuotiaille lapsille eikä potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Erityisesti mainittakoon, että MabCampath-valmistetta **ei** tule käyttää 3 viikkoon minkään **muun syöpälääkkeen** käytön jälkeen.

Sinua ei saa myöskään rokottaa elävällä virusrokotteella MabCampath-hoidon aikana eikä vähintään 12 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen. Neuvottele lääkärin kanssa ennen kuin harkitset minkään rokotuksen ottamista.

Raskaus

MabCampath-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, joten jos:

- olet tai epäilet olevasi raskaana, ilmoita siitä heti lääkärille.
- olet hedelmällisessä iässä oleva nainen tai lisääntymiskykyinen mies, sinun täytyy käyttää luotettavaa raskaudenehkäisymenetelmää ennen kuin MabCampath-hoito aloitetaan, hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Sinun täytyy keskeyttää imettäminen, kun hoito aloitetaan. Imettämistä saa jatkaa vasta, kun olet neuvotellut asiasta ensin lääkärin kanssa, aikaisintaan 4 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

MabCampathin-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Sinun tulee kuitenkin olla varovainen, sillä sekavuutta ja uneliaisuutta on havaittu. Neuvottele asiasta lääkärin kanssa.

3. MITEN MABCAMPATH-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

MabCampath annetaan laskimoon tiputuksen kautta. (Lisätietoja on myös hoitoalan ammattilaisille tarkoitettussa kohdassa.)

MabCampath -annoksen antaminen verenkiertoon kestää noin 2 tuntia.

MabCampath-hoito voi jatkua jopa **12 viikkoa** vasteesta riippuen.

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampath-annosta nostetaan hitaasti, jotta haittavaikutusten mahdollisuus pieneneisi, ja kehosi sietäisi MabCampath-valmistetta paremmin.

Jos sinulle ilmaantuu varhaisvaiheen haittavaikutuksia, sinulle annetaan alussa pienempiä annoksia kunnes haittavaikutukset häviävät tai lieventyvät. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti ja päättää sinulle sopivista MabCampath-annoksista koko hoitosi ajan.

Jos sinulle annetun MabCampath-valmisteen määrä ylittää suositukset

Lääkäri antaa sinulle asianmukaisen hoidon, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös MabCampath voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä tai vaihtaa annosta haittavaikutusten vähentämiseksi (ks. kohta 2 ”Ole erityisen varovainen”).

Kuolemaan johtaneita **vakavia haittavaikutuksia** on esiintynyt. Näitä ovat olleet muun muassa hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, vaikea-asteinen hengenahdistus, pyörtyminen, sydänkohtaus, veren punasolujen ja verihiutaleiden väheneminen, tulehdukset, aivoverenvuoto (kallonsisäinen verenvuoto). Yliaktiiviseen immuunijärjestelmään, jossa immuunijärjestelmä hyökkää oman kehon kimppeun, liittyvät sairaudet voivat aiheuttaa matalan punasolumäärän, matalan verihiutalemäärän ja/tai matalan valkosolumäärän sekä hermostoon liittyviä häiriöitä. Nämä voivat myös olla kuolemaan johtavia.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä haittavaikutuksista.

Lisäksi on raportoitu vasta-aineita, jotka voivat tuhota punasoluja (Coombsin testi).

Erittäin yleiset haittavaikutukset (havaittu vähintään yhdellä 10:stä hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

Ensimmäisellä hoitoviikolla esiintyy tavallisesti yhtä tai useampaa näistä haittavaikutuksista:

- kuume, vilunväristykset/paleleminen, hikoilu, pahoinvointi (sairauden tunne), oksentelu, matala verenpaine, veren valko- tai punasolujen vähäinen määrä, infektiot mukaan lukien keuhkokuume ja verenmyrkytys, suun alueen ärsytys ja/tai rakkulat, verihiutaleiden vähäinen määrä, väsymys, ihottuma, kutina, punaiset koholla olevat ihovauriot, hengenahdistus, päänsärky, ripuli ja ruokahaluttomuus.

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä vain lieviä tai kohtalaisia ja ne vähenevät asteittain hoidon jatkuessa.

Yleiset haittavaikutukset (havaittu 1–10:llä sadasta hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

- korkea verenpaine, tiheä tai hidas pulssi, sydämen kiihtyminen, verisuonispasmit
- kasvojen punoitus, mustelmat iholla
- makuaistin muutokset
- kosketusherkkyuden heikkeneminen
- huimaus, pyörrytyksen tunne, pyörtäminen, vapina tai tärisevät liikkeet, levottomuuden tunne
- silmätulehdus (esim. sidekalvotulehdus)
- pistelyä tai polttava tunne iholla
- maksan toiminnan häiriöt, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- tulehdus, ärsytys ja/tai puristava tunne keuhkoissa, nielussa ja/tai nenän sivuonteloissa, kehon elinten riittämätön hapensaanti, yskä, veriyskökset
- vatsan alueen verenvuoto (esim. vatsalaukussa ja suolistossa)
- injektiokohdan reaktiot, kuten punoitus, turvotus, kipu, mustelmat, tulehdus
- yleinen huonovointisuus, heikkous, kivut kehon eri osissa (lihakset, selkä, rintakehä, luut, nivelet, vatsa, suolisto)
- painon lasku, kuivuminen, jano, alaraajojen turvotus, lämpötilan vaihtelun tunne, matalat veren kalsium- ja natriumtasot
- vilustumisen kaltaiset oireet
- absessi (paise), ihon punoitus tai allergiset reaktiot, ihorakkulat
- sekavuus, levottomuus, masentuneisuus, unettomuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (havaittu 1–10:llä 1000:sta hoidetusta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa):

- luuydinsairaudet
- sydänsairaudet (sydämenpysähdys, sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta, epäsäännöllinen pulssi)
- verisairaudet (hyyytymishäiriöt, vähentynyt proteiinipitoisuus, alhainen kaliumpitoisuus)
- korkea verensokeri, sokeritaudin paheneminen
- ienverenvuoto ja ientulehdus, rakkulat kielessä, nenäverenvuoto
- nestettä keuhkoissa, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, nuha, keuhkojen epätavalliset löydökset, imusolmukkeiden häiriö
- hermostuneisuus, poikkeavat ajatukset
- silmien ympärillä esiintyvä turvotus
- korvien soiminen, kuurous
- hikka, röyhtäily
- äänenkähäys
- epänormaali munuaisten toiminta
- ohutsuolen toimimattomuus
- impotenssi

- tasapainottomuus, lisääntynyt lihasjännitys
- poikkeavasti lisääntynyt tai muuttunut kosketusherkkyys
- poikkeava liikkeen aistiminen/tunne
- kipu virtsatesassa, virtsasuihkun heikentyminen, tihentynyt virtsaamistarve, verivirtsaisuus, pidätyskyvyttömyys
- tuumorilyysioireyhtymä (aineenvaihdunnallinen häiriö, jonka ensimmäiset oireet voivat olla kyljessä tuntuva kipu ja verivirtsaisuus)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. MABCAMPATH-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä MabCampath-valmistetta ulkopakkaukseen ja injektiopulloon merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

MabCampath on käytettävä 8 tunnin kuluessa laimennuksen jälkeen. Sinä aikana liuos voidaan säilyttää 15–30 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa.

Älä käytä MabCampath-valmistetta, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai värinmuutoksia ennen liuoksen antamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen hävittää käyttämättömät lääkkeet. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä MabCampath sisältää

Vaikuttava aine on alemtutsumabi.

Yksi ml sisältää 30 mg alemtutsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 30 mg alemtutsumabia.

Muut aineet ovat natriumedetaatti, polysorbaatti 80, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

MabCampath-valmiste on liuosmuotoinen infuusiokonsentraatti lasisessa injektiopullossa. Kukin MabCampath-pakkaus sisältää 3 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Iso-Britannia

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berliini, Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

Nederland
Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 699 1200

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

România
Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ensimmäisellä hoitoviikolla MabCampath-valmistetta annetaan 3 mg ensimmäisenä päivänä, 10 mg toisena päivänä ja 30 mg kolmantena päivänä, riippuen siedettävyydestä. Jatkossa MabCampath-valmistetta annetaan 30 mg kolmena päivänä per kalenteriviikko, joka toinen päivä enintään 12 viikon ajan.

Injektiopullon sisältö tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä. Se ei saa sisältää hiukkasia tai olla värjäätynyt. Injektiopulloa ei saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia tai jos liuoskonsentraatti on värjäätynyt.

Koska MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta on suositeltavaa, että MabCampath valmistetaan laskimonsisäistä infuusiota varten aseptista tekniikkaa noudattaen, ja että käyttövalmiiksi laimennettu infuusioliuos annetaan potilaalle viimeistään 8 tunnin kuluessa laimentamisesta, ja että liuos suojataan valolta. Tarvittava määrä ampullin sisällöstä lisätään 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta tai 5 % glukoosi-infuusioliuosta. Pussia tulee käänellä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. MabCampath ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten sen käsittelyssä on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä MabCampath-infuusioliuokseen eikä annostella samanaikaisesti saman infuusiolinjan kautta.

MabCampath-infuusioliuoksen käsittelyssä ja valmistuksessa täytyy noudattaa varovaisuutta. Lateksikäsineiden ja suojalasien käyttöä suositellaan altistumisen välttämiseksi siltä varalta, että injektiopullo menee rikki tai ainetta pääsee roiskumaan. Raskaana olevien tai naisten, jotka yrittävät tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä MabCampath-valmistetta.

Asianmukaisia käsittely- ja hävittämismenetelmiä tulee noudattaa. Ylivuotanut liuos tai käytön yhteydessä syntynyt jäte tulee hävittää polttamalla.

Lääkevalmisteella ei enää myytilupaa