

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MabCampath 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 10 mg d'alemtuzumab

Chaque ampoule contient 30 mg d'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par génie génétique, spécifique d'une glycoprotéine (CD52) de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes. L'anticorps est produit dans une suspension de cellules mammifères (Ovaire de hamster chinois) en culture sur un milieu nutritif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore ou légèrement jaune à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabCampath est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

MabCampath doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin familiarisé avec l'usage des traitements anticancéreux.

Posologie

Durant la première semaine de traitement, MabCampath doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 en présumant que chaque dose est bien tolérée. Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux, sur une période de 12 semaines au maximum.

Chez la plupart des patients, l'augmentation par escalade de dose, jusqu'à 30 mg peut être effectuée en 3-7 jours. Toutefois, si des réactions indésirables aiguës, de type modérées à sévères telles que hypotension, fièvre, essoufflement, frissons, éruptions cutanées transitoires et bronchospasme (dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines) apparaissent aux doses de 3 mg ou 10 mg, l'administration de ces doses doit être répétée quotidiennement jusqu'à ce que la tolérance soit satisfaisante avant de tenter d'augmenter davantage la dose (voir rubrique 4.4).

La durée moyenne du traitement était de 11,7 semaines chez les patients en première ligne et de 9,0 semaines chez les patient précédemment traités.

Le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé dès que tous les critères cliniques et tous les paramètres de laboratoire qui définissent une réponse complète ont été atteints. Si une amélioration est décelée (c.-à-d. si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique est mise en évidence chez le patient) suivie d'un plateau sans amélioration supplémentaire pendant 4

semaines ou plus, le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé. Le traitement doit être interrompu si des signes évocateurs d'une progression de l'état pathologique sont identifiés.

Médications concomitantes

Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication avec des stéroïdes oraux ou intraveineux, un antihistaminique approprié et un analgésique, 30-60 minutes avant chaque perfusion de MabCampath, pendant la phase d'augmentation de dose et par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Antibiotiques prophylactiques

Il convient d'administrer systématiquement à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux, pendant et après le traitement (voir. rubrique 4.4).

Directives de modification de dose

Aucune modification de dose n'est recommandée en cas de lymphopénie sévère étant donné le mécanisme d'action de MabCampath.

En cas d'infection grave ou de toxicité hématologique sévère, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Il est recommandé d'interrompre MabCampath chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 25\ 000/\mu\text{l}$ ou lorsque le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue en dessous de $250/\mu\text{l}$. Il est possible de réintroduire MabCampath une fois l'infection ou l'effet toxique résolu. Le traitement par MabCampath doit être définitivement arrêté si une anémie auto-immune ou une thrombocytopenie auto-immune apparaît. Le tableau ci-dessous résume la procédure qu'il est recommandée d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement:

<u>Valeurs hématologiques</u>	<u>Modification de dose*</u>
TAPN $< 250/\mu\text{l}$ et/ou plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 30 mg quand TAPN $\geq 500/\mu\text{l}$ et plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 10 mg quand TAPN $\geq 500/\mu\text{l}$ et plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par MabCampath.
Pour une baisse $\geq 50\%$ de la valeur initiale, chez les patients commençant le traitement avec une valeur initiale du TAPN $\leq 250/\mu\text{l}$ et/ou un taux initial de plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 30 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 10 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par MabCampath.

*Si le délai entre deux numérations est ≥ 7 jours, commencer le traitement par MabCampath à 3 mg et augmenter progressivement la dose à 10 mg puis à 30 mg en fonction de la tolérance.

Populations spéciales

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Les recommandations posologiques sont les mêmes que celles figurant ci-dessus pour l'adulte. Une surveillance étroite des patients s'impose (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de MabCampath chez les enfants âgés de moins de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La solution MabCampath doit être préparée conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Toutes les doses doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur deux heures environ.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'alemtuzumab, à des protéines murines ou à l'un des excipients.
- Infection générale évolutive.
- VIH.
- Autres tumeurs malignes évolutives.
- Grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les réactions indésirables aiguës qui peuvent se développer durant la phase initiale d'augmentation de la dose et dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines incluent hypotension, frissons, fièvre, essoufflement et éruptions cutanées transitoires. D'autres réactions telles que nausées, urticaire, vomissement, fatigue, dyspnée, céphalée, prurit, diarrhée et bronchospasmes peuvent survenir. La fréquence des réactions secondaires à la perfusion était plus élevée lors de la première semaine de traitement, et diminuait pendant la seconde ou la troisième semaine de traitement, chez les patients traités par MabCampath en première ligne de traitement comme chez ceux précédemment traités.

Si ces événements sont d'une sévérité modérée à élevée, avant toute augmentation de dose, le traitement doit d'abord être poursuivi à la même dose, avec une prémédication appropriée, jusqu'à ce que la dose soit bien tolérée. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, MabCampath doit être réintroduit en instituant une augmentation progressive des doses.

Une hypotension transitoire a été décrite chez des patients exposés à MabCampath. La prudence s'impose durant le traitement chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou un angor, et/ou chez ceux qui reçoivent un médicament antihypertenseur. Dans cette population de patients, MabCampath administré en perfusion a été associé à la survenue d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque.

Une évaluation et une surveillance continue de la fonction cardiaque (par exemple échocardiographie, fréquence cardiaque et poids corporel) doivent être envisagées chez les patients précédemment traités avec des agents potentiellement cardiotoxiques.

Il est recommandé de soumettre les patients à une prémédication par des stéroïdes oraux ou

intraveineux, 30-60 minutes avant chaque perfusion de MabCampath, pendant la phase d'augmentation progressive de la dose et lorsque cela est cliniquement indiqué. Les corticoïdes peuvent éventuellement être arrêtés une fois la phase d'augmentation de dose terminée. Un antihistaminique oral (par ex. diphenhydramine à 50 mg) et un analgésique (par ex. paracétamol à 500 mg) peuvent également être administrés. Si des réactions aiguës liées à la perfusion persistent, la durée de perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures au maximum, à compter de l'heure à laquelle la reconstitution de MabCampath en solution pour perfusion a été effectuée.

Une déplétion lymphocytaire profonde, effet pharmacologique attendu de MabCampath, est inévitablement observée et peut être prolongée. Le taux des lymphocytes CD4 et CD8 commence à augmenter à partir des semaines 8-12 de traitement et se rétablit plusieurs mois après l'interruption du traitement. Chez les patients traités par MabCampath en première ligne, le temps pour atteindre un taux de CD4+ \geq 200 cellules/ μ l était de 6 mois après le traitement, cependant, 2 mois après le traitement, le taux médian était de 183 cellules/ μ l. Chez les patients ayant reçu MabCampath après un autre traitement, le temps médian pour atteindre un taux de 200 cellules/ μ l était de 2 mois après la dernière perfusion de MabCampath, mais plus de 12 mois étaient parfois nécessaires pour retrouver des valeurs proches de celles mesurées initialement. Ceci prédispose les patients aux infections opportunistes. Il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse (par ex. une association triméthoprime/sulfaméthoxazole à raison d'un comprimé deux fois par jour et 3 fois par semaine ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), plus un antiherpétique oral efficace comme le famciclovir à 250 mg deux fois par jour) pendant le traitement et pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement par MabCampath ou jusqu'à ce que le taux des CD4+ atteigne au moins 200 cellules/ μ l, selon le cas.

Il est possible que le risque de complications liées à une infection augmente suite à un traitement par plusieurs agents chimiothérapeutiques ou biologiques.

Compte tenu du risque de développement d'une maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease : TAGVHD) il est recommandé que les patients ayant été traités par Mabcampath reçoivent des produits sanguins irradiés.

Une virémie asymptomatique positive au Cytomégalovirus (CMV) ne doit en principe pas être considérée comme une infection nécessitant l'interruption du traitement. Une surveillance clinique régulière doit être effectuée à la recherche d'infection symptomatique à CMV durant le traitement par MabCampath et pendant au moins 2 mois après la fin du traitement.

Une neutropénie transitoire de grade 3 ou 4 est habituellement décrite 5-8 semaines après le début du traitement. Une thrombocytopénie transitoire de grade 3 ou 4 apparaît habituellement durant les 2 premières semaines de traitement et une amélioration est observée par la suite chez la plupart des patients. Une surveillance hématologique est donc indiquée chez tous les patients traités. Si des signes d'une hématotoxicité grave apparaissent, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'événement en question. Le traitement peut ensuite être réintroduit (voir rubrique 4.2). Le traitement par MabCampath doit être définitivement arrêté s'il apparaît une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune.

Il convient de vérifier régulièrement les numérations globulaire et plaquettaire durant le traitement par MabCampath et plus fréquemment chez les patients qui développent une cytopénie.

Il n'est pas demandé de prévoir une surveillance régulière et systématique de l'expression de l'antigène CD52 en routine dans la pratique clinique. Néanmoins, si un nouveau traitement par MabCampath est envisagé, il peut être prudent de confirmer la présence de l'antigène CD52. Des résultats chez les patients traités par MabCampath en première ligne montrent qu'une perte de l'expression de CD52 n'est pas observée au moment de la progression de la maladie ou du décès.

Les patients peuvent éventuellement présenter des réactions allergiques ou une hypersensibilité à MabCampath et aux anticorps monoclonaux murins ou chimériques.

Il est nécessaire de prévoir un traitement des réactions allergiques ainsi que des mesures hospitalières d'urgence en cas de réaction pendant l'administration (voir rubrique 4.2).

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubriques 4.6 et 5.3).

L'effet de l'âge sur la distribution et la toxicité de MabCampath n'a pas été spécifiquement étudié. En général, la tolérance des patients plus âgés (âgés de plus de 65 ans) à une thérapie cytotoxique est moins bonne qu'elle ne l'est chez des sujets plus jeunes. Comme la LLC est observée habituellement chez les patients plus âgés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.2). Dans les études en première ligne et chez les patients précédemment traités il n'y avait pas de différences substantielles dans la sécurité et l'efficacité en rapport avec l'âge ; cependant les tailles des bases de données étaient limitées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'aucune étude formelle d'interactions n'ait été réalisée avec MabCampath, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre MabCampath et d'autres médicaments. MabCampath étant une protéine recombinante humanisée, une interaction médicament-médicament au niveau du cytochrome P450 ne devrait pas se produire. Toutefois, il est recommandé de ne pas administrer MabCampath dans les 3 semaines suivant l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques.

Bien que ces aspects n'aient pas fait l'objet d'études, il est recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants atténués pendant au moins 12 mois suivant un traitement par MabCampath. L'aptitude à générer une réponse humorale primaire ou anamnétique à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été étudiée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

MabCampath est contre-indiqué durant la grossesse. Il est établi que les IgG humaines traversent la barrière placentaire ; il est possible que MabCampath passe également au travers de la barrière placentaire et qu'il puisse donc éventuellement causer une déplétion des lymphocytes B et T chez le fœtus. MabCampath n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On ne sait pas si MabCampath risque de nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si MabCampath est ou non excrété dans le lait maternel. Si le traitement est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu durant le traitement et pendant les 4 semaines au moins qui suivent son arrêt.

Fécondité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de MabCampath sur la fécondité. On ne sait pas si MabCampath est susceptible d'affecter la capacité de reproduction chez l'homme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la prudence s'impose car des cas de confusion et de somnolence ont été notifiés.

4.8 Effets indésirables

Les tableaux ci-dessous montrent les effets indésirables classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats d'essai clinique. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction particulière et ses synonymes et conditions associés.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$). Aucune information n'est disponible pour les réactions indésirables plus rares, en raison de la taille de la population étudiée ; n=147 pour les patients en première ligne et n=149 pour les patients précédemment traités.

Les réactions indésirables les plus fréquentes liées à MabCampath sont les suivantes : réactions à la perfusion (pyrexie, frissons, hypotension, urticaire, nausées, rash, tachycardie, dyspnée), cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie), infections (virémie à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, autres infections), symptômes gastrointestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale) et symptômes neurologiques (insomnie, anxiété). Les réactions indésirables graves les plus fréquentes sont les cytopénies, les réactions à la perfusion et l'immunosuppression/les infections.

Effets indésirables chez les patients traités en première ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B traités en première ligne sont basées sur les effets indésirables observés chez 147 patients inclus dans une étude contrôlée, randomisée et traités par MabCampath en monothérapie, administré à une dose de 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine jusqu'à 12 semaines (période d'augmentation de dose incluse). Environ 97 % des patients traités en première ligne par MabCampath ont présenté des effets indésirables ; les réactions les plus fréquemment rapportées chez ces patients ont été généralement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent la fin du traitement avec MabCampath sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Virémie à Cytomégalovirus	Pneumonie	Septicémie
	Infection à Cytomégalovirus	Bronchite	Bactériémie à Staphylocoque
		Pharyngite	Tuberculose
		Candidose buccale	Bronchopneumonie
			Herpès ophtalmique
			Infection à Streptocoque bêta hémolytique
			Candidose
			Candidose génitale
			Infection urinaire
			Cystite
			Teigne
			Nasopharyngite
			Rhinite

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile	Agranulocytose
		Neutropénie	Lymphopénie
		Leucopénie	Lymphadénopathie
		Thrombocytopénie	Epistaxis
		Anémie	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids	Syndrome de lyse tumorale
			Hyperglycémie
			Réduction du taux de protéines totales
			Anorexie
Affections psychiatriques		Anxiété	
Affections du système nerveux		Syncope	Vertiges
		Étourdissement	
		Tremblement	
		Paresthésie	
		Hypoesthésie	
		Céphalée	
Affections oculaires			Conjonctivite
Affections cardiaques		Cyanose	Arrêt cardiaque
		Bradycardie	Infarctus du myocarde
		Tachycardie	Angine de poitrine
		Tachycardie sinusale	Fibrillation auriculaire
			Arythmie supraventriculaire
			Bradycardie sinusale
			Extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Hypotension orthostatique
			Bouffée de chaleur
			Bouffée vasomotrice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Hypoxie
		Dyspnée	Epanchement pleural
			Dysphonie
			Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Nausée	Vomissement	Iléus
		Douleur abdominale	Gêne buccale
			Gêne gastrique
			Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Allergie dermique	Rash prurigineux
	Rash	Prurit	Rash maculaire
		Hyperhydrose	Rash érythémateux
		Erythème	Dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Douleur osseuse
		Douleur musculosquelettique	Arthralgie
		Dorsalgie	Douleur thoracique d'origine musculosquelettique
			Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Diurèse réduite
			Dysurie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fatigue	Inflammation des muqueuses
	Frissons	Asthénie	Erythème au site de perfusion
			Œdème localisé
			Œdème au site de perfusion
			Malaise

Des réactions aiguës liées à la perfusion incluant fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, prurit et diarrhée ont été reportées. La majorité de ces réactions sont d'une gravité légère à modérée. Les réactions aiguës liées à la perfusion sont habituellement observées durant la première semaine de traitement, et diminuent considérablement par la suite. Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 sont peu fréquentes après la première semaine de traitement.

Effets indésirables chez les patients ayant reçu MabCampath en deuxième ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B précédemment traités sont basées sur 149 patients inclus dans des études non comparatives avec MabCampath (Etudes 1,2, et 3). On peut s'attendre à ce que plus de 80 % des patients précédemment traités développent des effets indésirables ; les réactions décrites le plus fréquemment sont habituellement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Septicémie	Infection à Cytomégalovirus	Infection bactérienne
	Pneumonie	Infection à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Infection virale
	Herpes simplex	Pneumonie	Dermatite fongique
		Infection fongique	Laryngite
		Candidose	Rhinite
		Zona	Onychomycose
		Abcès	
		Infection urinaire	
		Sinusite	
		Bronchite	
		Infections des voies respiratoires supérieures	
		Pharyngite	
		Infection	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Maladie Lymphomateuse

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulocytopénie	Neutropénie fébrile	Aplasie médullaire
	Thrombocytopénie	Pancytopénie	Coagulation intravasculaire disséminée
	Anémie	Leucopénie	Anémie hémolytique, Haptoglobine diminuée
		Lymphopénie	Insuffisance médullaire
		Purpura	Épistaxis
			Saignement gingival
Affections du système immunitaire			Valeurs hématologiques anormales
			Réaction allergique
			Réactions anaphylactiques sévères et autres réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Hyponatrémie	Hypokaliémie
		Hypocalcémie	Aggravation du diabète sucré
		Perte de poids	
		Déshydratation	
		Soif	
Affections psychiatriques		Confusion	Dépersonnalisation
		Anxiété	Trouble de la personnalité
		Dépression	Anomalies de la pensée
		Somnolence	Impuissance
		Insomnie	Nervosité
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Syncope
		Étourdissement	Trouble de la marche
		Tremblement	Dystonie
		Paresthésie	Hyperesthésie
		Hypoesthésie	Neuropathie
		Hyperkinésie	Dysgueusie
		Perte de goût	
Affections oculaires		Conjonctivite	Endophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité
			Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitation	Arrêt cardiaque
		Tachycardie	Infarctus du myocarde
			Fibrillation auriculaire
			Tachycardie supraventriculaire
			Arythmies
			Bradycardie
			Anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Ischémie périphérique
		Angiospasme	
		Bouffées vasomotrices	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Hypoxie	Stridor
		Hémoptysie	Sensation de gorge serrée
		Bronchospasme	Infiltration pulmonaire
		Toux	Epanchement pleural
			Murmure vésiculaire atténué
		Troubles respiratoires	
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Hémorragie digestive	Gastroentérite
	Nausée	Stomatite ulcérate	Ulcération de la langue
	Diarrhée	Stomatite	Gingivite
		Douleur abdominale	Hoquet
		Dyspepsie	Eructation
		Constipation	Sécheresse de la bouche
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Eruption bulleuse	Rash maculopapuleux
	Urticaire	Rash érythémateux	Troubles cutanés
	Rash cutané		
	Hyperhydrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Douleurs des membres inférieurs
		Myalgie	Hypertonie
		Douleur osseuse	
		Dorsalgie	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie
			Incontinence urinaire
			Diurèse réduite
			Polyurie
			Fonction rénale anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	Douleur thoracique	Oedème pulmonaire
	Fièvre	Syndrome grippal	Oedème périphérique
	Fatigue	Mucite	Œdème périorbitaire
		Oedème de la bouche	Ulcération des muqueuses
		Oedème	Echymose au site d'injection
		Asthénie	Dermatite au site d'injection
		Malaise	Douleur au site d'injection
		Sensation de changement de température	
		Réaction au site d'injection	
		Douleur	

Effets indésirables observés lors du suivi après commercialisation

Réactions liées à la perfusion : Des événements graves avec une issue parfois fatale ont été observés, incluant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques, tels que des chocs anaphylactiques et angioedèmes ont été signalés après injection de MabCampath. Ces réactions peuvent être atténuées ou évitées par une prémédication et par une augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.4).

Infections et infestations :

Dans le cadre du suivi après commercialisation, des infections graves d'issue parfois fatale ont été rapportées : ces infections peuvent être d'origine virale (par ex. adénovirus, parainfluenza, hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)), bactérienne (y compris tuberculose, mycobactérioses atypiques, nocardiose), protozoaire (par ex. *Toxoplasma gondii*), et fongique (par exemple, mucormycose rhinocérébrale), y compris celles dues à la réactivation d'infections latentes. Il semble que la prophylaxie anti-infectieuse recommandée soit efficace en termes de réduction du risque de développement d'une PPC ou d'une infection à herpès (voir rubrique 4.4).

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV, parfois d'évolution fatale, ont été observés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Des hémorragies sévères ont été décrites.

Troubles du système immunitaire : Des phénomènes auto-immuns graves et parfois d'évolution fatale incluant anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune, anémie aplasique, syndrome de Guillain Barré parfois dans sa forme chronique ainsi qu'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ont été rapportés. Un test de Coombs positif a également été décrit.

Une réaction fatale de maladie du greffon contre l'hôte lors d'une transfusion (TAGVHD) a également été rapportée.

Métabolisme et troubles nutritionnels : un syndrome de lyse tumorale avec une issue fatale a été rapporté.

Troubles du système nerveux : une hémorragie intracrânienne, à l'issue fatale, a été rapportée chez des patients ayant une thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et réduction de la fraction d'éjection ont été observées chez des patients précédemment traités avec des agents cardiotoxiques.

4.9 Surdosage

Des patients ont été exposés à des doses unitaires répétées de MabCampath allant jusqu'à 240 mg. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 tels que fièvre, hypotension ou anémie peut être plus élevée chez ces patients. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à MabCampath. La prise en charge consiste à suspendre l'administration de MabCampath et à mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC: L01XC04.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par manipulation

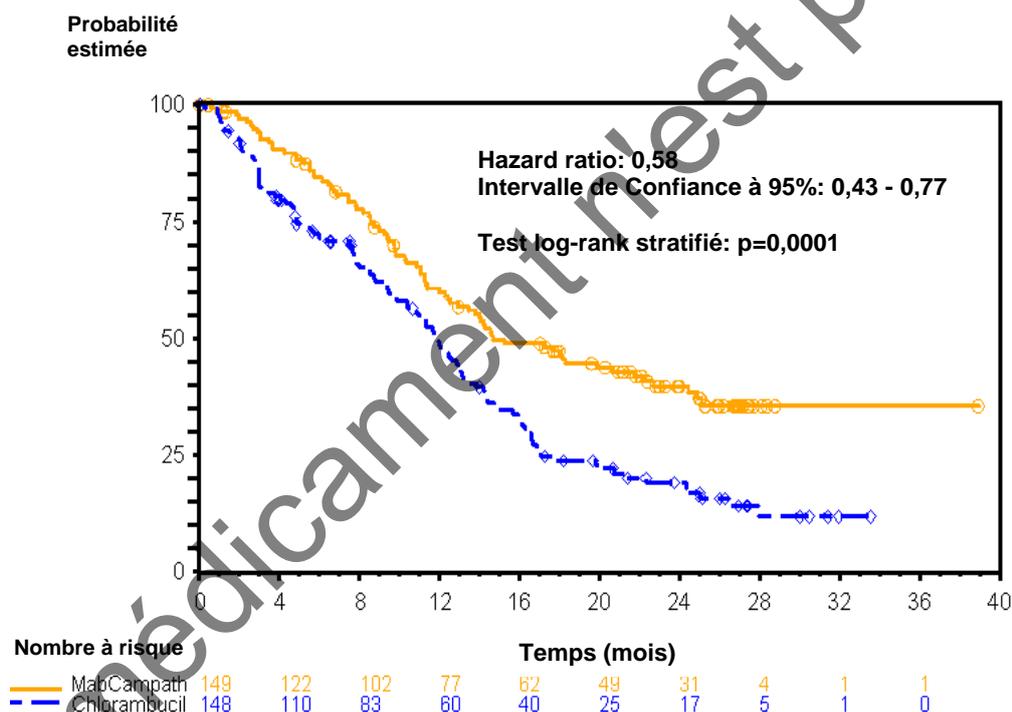
génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'alemtuzumab a été généré en insérant six régions déterminant la complémentarité obtenues à partir d'un anticorps monoclonal anti-IgG2a de rat dans une immunoglobuline humaine de type IgG1.

L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène non-modulateur hautement exprimé présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'antigène a été identifié dans un faible pourcentage (< 5%) de granulocytes, mais pas dans les érythrocytes ni les plaquettes. L'alemtuzumab ne semble pas endommager les cellules hématopoïétiques ni les cellules souches.

Patients atteints de LLC-B traités en première ligne

La tolérance et l'efficacité de MabCampath ont été évaluées dans une étude comparative de phase 3, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de LLC-B au stade I-IV selon la classification de Rai, en première ligne (non traités précédemment) nécessitant un traitement (Etude 4). MabCampath s'est montré supérieur au chlorambucil sur le critère principal : survie sans progression (voir Figure 1).

Figure 1 : Survie sans progression dans l'étude de première ligne (par groupes de traitement)



Les objectifs secondaires comprenaient les taux de réponse complète (RC) et de réponse globale (RC ou réponse partielle), calculés selon les critères NCIWG de 1996, la durée de réponse, le temps jusqu'à un traitement alternatif ainsi que la tolérance dans les deux groupes de traitement.

Résumé de la population des patients en première ligne et des résultats

	Revue Indépendante Du Taux de Réponse et de la Durée		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	Valeur P
Age médian (Années)	59	60	Sans objet
Stade III/IV de la maladie selon la classification de Rai	33,6 %	33,1 %	Sans objet
Taux de Réponse Globale	83,2 %	55,4 %	< 0,0001*
Réponse complète	24,2 %	2,0 %	< 0,0001*
Maladie Résiduelle négative****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Réponse partielle	59,1 %	53,4 %	Sans objet
Durée de la Réponse**, RC ou RP (Mois)	N=124 16,2	N=82 12,7	Sans objet
K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)	(11,5 23,0)	(10,2 14,3)	
Temps jusqu'au Traitement Alternatif (Mois)	23,3	14,7	0,0001***
K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)	(20,7 31,0)	(12,6 16,8)	

*Test du Chi 2 de Pearson ou Test Exact

** Durée de la meilleure réponse

*** test log-rank stratifié par la classification Rai (Stade I-II vs III-IV)

**** par flux à 4 couleurs

Analyses cytogénétiques chez les patients LLC-B en première ligne :

Le profil cytogénétique des LLC-B est de plus en plus reconnu comme source d'information importante pour le pronostic et permet également de prévoir la réponse à certains traitements. Parmi les patients traités en première ligne (n=282) chez qui les données cytogénétiques à l'inclusion (FISH) étaient disponibles dans l'Étude 4, des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 82 % d'entre eux, alors qu'un caryotype normal était présent chez 18 % d'entre eux. Les aberrations chromosomiques ont été classifiées selon le modèle hiérarchique de Döhner. Chez les patients en première ligne, traités soit par MabCampath soit par le chlorambucil, 21 patients avaient la délétion 17 p, 54 la délétion 11 q, 34 la trisomie-12, 51 un caryotype normal et 67 la seule délétion 13 q.

Le taux de réponse globale était supérieur chez les patients traités par MabCampath ayant la délétion 11q (87 % contre 29 % ; p<0,0001) ou la seule délétion 13q (91 % contre 62 % ; p=0,0087), comparés à ceux traités par le chlorambucil. Une tendance vers l'amélioration du taux de réponse globale a été observée chez les patients avec la délétion 17p traités par MabCampath (64 % contre 20 % ; p=0,0805). Les rémissions complètes étaient aussi supérieures chez les patients avec la seule délétion 13q traités par MabCampath (27 % contre 0 % ; p=0,0009). La médiane de survie sans progression était supérieure chez les patients avec la seule délétion 13q traités par MabCampath (24,4 contre 13,0 mois ; p=0,0170 stratifiés par le Stade de Rai). Une tendance vers l'amélioration de la survie sans progression a été observée chez les patients avec la délétion 17p, la trisomie 12 et un caryotype normal, mais ceci n'a pas atteint le seuil de significativité en raison de la petite taille de l'échantillon.

Evaluation du CMV par PCR

Dans l'étude contrôlée, randomisée chez les patients en première ligne (Etude 4), les patients dans le groupe MabCampath étaient testés chaque semaine pour le CMV par PCR (polymerase chain reaction) depuis l'initiation jusqu'à la fin du traitement, et toutes les 2 semaines dans les 2 mois qui

ont suivi le traitement. Dans cette étude, une PCR positive asymptomatique au CMV a été rapportée chez 77/147 (52,4 %) des patients traités par MabCampath ; une infection symptomatique à CMV a été rapportée moins fréquemment chez 23/147 (16 %) des patients traités par MabCampath. Dans le groupe MabCampath 36/77 (46,8 %) des patients avec PCR asymptomatique positive au CMV ont reçu un traitement antiviral et 47/77 (61 %) de ces patients ont vu leur traitement par MabCampath interrompu. La présence de PCR asymptomatique positive au CMV ou PCR symptomatique positive à l'infection par CMV pendant le traitement par MabCampath n'a eu aucun impact mesurable sur la survie sans progression.

Patients atteints de LLC-B précédemment traités :

La détermination de l'efficacité de MabCampath repose sur la réponse globale et les taux de survie. Les données obtenues durant trois études non contrôlées relatives à la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) sont résumées dans le tableau qui suit :

Ce médicament n'est plus autorisé

Paramètres relevant de l'efficacité	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Nombre de patients	93	32	24
Groupe de diagnostic	Patients souffrant de LLC-B qui avaient reçu un agent alkylant et n'avaient pas répondu à la fludarabine.	Patients souffrant de LLC-B qui n'avaient pas répondu à une chimiothérapie conventionnelle ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.	Patients souffrant de LLC-B (et 1 patient souffrant de leucémie prolymphocytaire) qui n'avaient pas répondu à la fludarabine ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.
Age médian (ans)	66	57	62
Caractéristiques de la pathologie (%) Stade III/IV selon la classification de Rai 'Symptômes B'	76 42	72 31	71 21
Thérapies antérieures (%) Agents alkylants Fludarabine	100 100	100 34	92 100
Nombre de protocoles de traitement antérieurs (extrêmes)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Schéma posologique initial	Augmentation progressive de 3 à 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg
Schéma posologique final	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine
Taux de réponse globale (%) (Intervalle de confiance à 95%) Réponse totale Réponse partielle	33 (23-43) 2 31	21 (8-33) 0 21	29 (11-47) 0 29
Durée médiane de la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Temps médian jusqu'à la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Durée de la survie sans évolution (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Survie (mois): (Intervalle de confiance à 95%) Chez tous les patients Chez les 'répondants'	16 (12-22) 33 (26-NA)	26 (12-44) 44 (28-NA)	28 (7-33) 36 (19-NA)

NA = non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de MabCampath a été établie chez des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) qui n'avaient pas répondu à une thérapie antérieure par des antipurines. MabCampath a été administré en perfusion intraveineuse sur 2 heures selon le schéma posologique recommandé (dose initiale de 3 mg puis augmentation progressive jusqu'à 30 mg, 3 fois par semaine et pendant 12 semaines au maximum). Les résultats ont montré que le modèle pharmacocinétique de MabCampath est à deux compartiments, et que la cinétique d'élimination est non linéaire. Après l'administration de la dernière dose de 30 mg, le volume de distribution médian a atteint 0,15 l/kg (extrêmes : 0,1-0,4 l/kg) à l'état d'équilibre, ce qui indique que le composé est

distribué principalement dans les compartiments liquidiens extracellulaire et plasmatique. La clairance systémique a diminué après des administrations itératives en raison d'une réduction de la clairance sous la médiation des récepteurs de CD52 (c.-à-d. résultant de la déperdition des récepteurs de CD52 à la périphérie). Avec des administrations répétées et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique, l'élimination a eu lieu suivant une cinétique d'un ordre proche de 0. À ce titre, la demi-vie a été de 8 heures (extrêmes : 2-32 heures), après la première dose de 30 mg, et de 6 jours (extrêmes : 1-14 jours) après la dernière dose de 30 mg. L'état d'équilibre des concentrations a été atteint après environ 6 semaines d'administration. En ce qui concerne la pharmacocinétique, aucune différence manifeste selon le sexe ni effet de l'âge n'ont été détectés.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'évaluation préclinique de l'alemtuzumab chez l'animal a été limitée au singe cynomolgus car l'antigène CD52 n'est pas exprimé dans les espèces autres que les primates.

L'effet lié au traitement le plus fréquemment mis en évidence dans cette espèce a été une lymphocytopenie. Un petit effet cumulatif sur le degré de déplétion lymphocytaire a été observé dans les études réalisées à doses répétées par rapport à celles réalisées avec une dose unique. La déplétion lymphocytaire a été réversible rapidement à l'arrêt du traitement. Une neutropénie réversible a été décrite durant un traitement de 30 jours par voie intraveineuse ou sous-cutanée, mais pas après l'administration de doses uniques ni après une administration quotidienne pendant 14 jours. Les examens histopathologiques effectués sur des échantillons de moelle osseuse n'ont fait ressortir aucune modification attribuable au traitement. A des doses intraveineuses uniques de 10 et 30 mg/kg, le produit a provoqué une hypotension d'une sévérité modérée à élevée et proportionnelle à la dose, accompagnée d'une légère tachycardie.

Une fixation de MabCampath au fragment Fab a été observée dans les tissus lymphoïdes et dans le système des phagocytes mononucléés. Une fixation au fragment Fab significative a également été mise en évidence dans l'appareil reproducteur masculin (épididymes, sperme, vésicules séminales) et dans la peau.

Aucune autre observation n'est ressortie des études de toxicité susmentionnées qui fournisse une information d'une pertinence significative à l'usage clinique.

Aucune étude n'a été menée à court ou à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène et mutagène de MabCampath.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Polysorbate 80
Chlorure de potassium
Phosphate monobasique de potassium
Chlorure de sodium
Phosphate dibasique de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il n'existe pas d'incompatibilités connues avec d'autres médicaments. Cependant, d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés à la perfusion de MabCampath ou perfusés simultanément

dans la même voie intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

Ampoule fermée : 3 ans.

Solution reconstituée: MabCampath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens. MabCampath doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Les solutions peuvent être conservées à 15°C-30°C ou au réfrigérateur. Ceci n'est applicable que si la préparation de la solution a lieu dans des conditions aseptiques strictes et si la solution est maintenue à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre clair de type I, contenant 3 ml de solution.

Présentation: carton de 3 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, le contenu de l'ampoule doit être inspecté pour vérifier que le produit est exempt de particules et que sa couleur est normale. Si des particules sont présentes ou si la coloration de la solution à diluer est anormale, l'ampoule ne doit pas être utilisée.

MabCampath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens, c'est la raison pour laquelle il est recommandé de préparer la solution pour la perfusion IV de MabCampath en appliquant des techniques aseptiques, de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution et de la protéger de la lumière. La quantité requise du contenu de l'ampoule doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5% au travers d'un filtre stérile de 5µm sans fibres fixant faiblement les protéines. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution.

Prendre des précautions particulières afin de s'assurer de la stérilité de la solution car elle ne contient pas de conservateurs antimicrobiens.

Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MabCampath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure de l'ampoule ou de tout autre déversement accidentel.

Les femmes enceintes ou celles qui essayent de le devenir ne doivent pas manipuler MabCampath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/193/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 06/07/2001
Date du dernier renouvellement : 10/07/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MabCampath 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 30 mg d'alemtuzumab
Chaque flacon contient 30 mg d'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par génie génétique, spécifique d'une glycoprotéine (CD52) de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes. L'anticorps est produit dans une suspension de cellules mammifères (Ovaire de hamster chinois) en culture sur un milieu nutritif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabCampath est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

MabCampath doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin familiarisé avec l'usage des traitements anticancéreux.

Posologie

Durant la première semaine de traitement, MabCampath doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en présumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux, sur une période de 12 semaines au maximum.

Chez la plupart des patients, l'augmentation par escalade de dose, jusqu'à 30 mg peut être effectuée en 3-7 jours. Toutefois, si des réactions indésirables aiguës, de type modérées à sévères telles que hypotension, fièvre, essoufflement, frissons, éruptions cutanées transitoires et bronchospasme (dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines) apparaissent aux doses de 3 mg ou 10 mg, l'administration de ces doses doit être répétée quotidiennement jusqu'à ce que la tolérance soit satisfaisante avant de tenter d'augmenter davantage la dose (voir rubrique 4.4).

La durée médiane du traitement était de 11,7 semaines pour les patients en première ligne et de 9,0 semaines chez les patients précédemment traités.

Le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé dès que tous les critères cliniques et tous les paramètres de laboratoire qui définissent une réponse complète ont été atteints. Si une amélioration est décelée (c.-à-d. si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique

est mise en évidence chez le patient) suivie d'un plateau sans amélioration supplémentaire pendant 4 semaines ou plus, le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé. Le traitement doit être interrompu si des signes évocateurs d'une progression de l'état pathologique sont identifiés.

Médications concomitantes

Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication avec des stéroïdes oraux ou intraveineux, un antihistaminique approprié et un analgésique, 30-60 minutes avant chaque perfusion de MabCampath, pendant la phase d'augmentation de dose et par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Antibiotiques prophylactiques

Il convient d'administrer systématiquement à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux, pendant et après le traitement (voir. rubrique 4.4).

Directives de modification de dose

Aucune modification de dose n'est recommandée en cas de lymphopénie sévère étant donné le mécanisme d'action de MabCampath.

En cas d'infection grave ou de toxicité hématologique sévère, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Il est recommandé d'interrompre MabCampath chez les patients dont la numération plaquettaire est $< 25\ 000/\mu\text{l}$ ou lorsque le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue en dessous de $250/\mu\text{l}$. Il est possible de réintroduire MabCampath une fois l'infection ou l'effet toxique résolu. Le traitement par MabCampath doit être définitivement arrêté si une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune apparaît. Le tableau ci-dessous résume la procédure qu'il est recommandée d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement :

<u>Valeurs hématologiques</u>	<u>Modification de dose*</u>
TAPN $< 250/\mu\text{l}$ et/ou plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 30 mg quand TAPN $\geq 500/\mu\text{l}$ et plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 10 mg quand TAPN $\geq 500/\mu\text{l}$ et plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par MabCampath.
Pour une baisse $\geq 50\%$ de la valeur initiale, chez les patients commençant le traitement avec une valeur initiale du TAPN $\leq 250/\mu\text{l}$ et/ou un taux initial de plaquettes $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 30 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par MabCampath. Reprendre MabCampath à 10 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par MabCampath.

*Si le délai entre deux numérations est ≥ 7 jours, commencer le traitement par MabCampath à 3 mg et

augmenter progressivement la dose à 10 mg puis à 30 mg en fonction de la tolérance.

Populations spéciales

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Les recommandations posologiques sont les mêmes que celles figurant ci-dessus pour l'adulte. Une surveillance étroite des patients s'impose (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de MabCampath chez les enfants âgés de moins de 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La solution MabCampath doit être préparée conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Toutes les doses doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur deux heures environ.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'alemtuzumab, à des protéines murines ou à l'un des excipients.
- Infection générale évolutive.
- VIH.
- Autres tumeurs malignes évolutives.
- Grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les réactions indésirables aiguës qui peuvent se développer durant la phase d'escalade de dose et dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines incluent hypotension, frissons, fièvre, essoufflement et éruptions cutanées transitoires. D'autres réactions telles que nausée, urticaire, vomissement, fatigue, dyspnée, céphalée, prurit, diarrhée et bronchospasmes peuvent survenir. La fréquence des réactions secondaires à la perfusion était la plus élevée lors de la première semaine de traitement, et diminuait pendant la seconde ou la troisième semaine de traitement, chez les patients traités par MabCampath en première ligne de traitement comme chez ceux précédemment traités.

Si ces événements sont d'une sévérité modérée à élevée, avant toute augmentation de dose, le traitement doit d'abord être poursuivi à la même dose, avec une prémédication appropriée, jusqu'à ce que la dose soit bien tolérée. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, MabCampath doit être réintroduit en instituant une augmentation progressive des doses.

Une hypotension transitoire a été décrite chez des patients exposés à MabCampath. La prudence s'impose durant le traitement chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou un angor, et/ou chez ceux qui reçoivent un médicament antihypertenseur. Dans cette population de patients, MabCampath administré en perfusion a été associé à la survenue d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque.

Une évaluation et une surveillance continue de la fonction cardiaque (par exemple échocardiographie, fréquence cardiaque et poids corporel) doivent être envisagées chez les patients précédemment traités avec des agents potentiellement cardiotoxiques.

Il est recommandé de soumettre les patients à une prémédication par des stéroïdes oraux ou intraveineux, 30-60 minutes avant chaque perfusion de MabCampath, pendant la phase d'augmentation progressive de la dose et lorsque cela est cliniquement indiqué. Les corticoïdes peuvent éventuellement être arrêtés une fois la phase d'augmentation de dose terminée. Un antihistaminique oral (par ex. diphenhydramine à 50 mg) et un analgésique (par ex. paracétamol à 500 mg) peuvent également être administrés. Si des réactions aiguës liées à la perfusion persistent, la durée de perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures au maximum, à compter de l'heure à laquelle la reconstitution de MabCampath en solution pour perfusion a été effectuée.

Une déplétion lymphocytaire profonde, effet pharmacologique attendu de MabCampath, est inévitablement observée et peut être prolongée. Le taux des lymphocytes CD4 et CD8 commence à augmenter à partir des semaines 8-12 de traitement et se rétablit plusieurs mois après l'interruption du traitement. Chez les patients traités par MabCampath en première ligne, le temps pour atteindre un taux de CD4+ \geq 200 cellules/ μ l était de 6 mois après le traitement, cependant 2 mois après le traitement, le taux médian était de 183 cellules/ μ l. Chez les patients ayant reçu MabCampath après un autre traitement, le temps médian pour atteindre un taux de 200 cellules/ μ l était de 2 mois après la dernière perfusion de MabCampath, mais plus de 12 mois étaient parfois nécessaires pour retrouver des valeurs proches de celles mesurées initialement. Ceci risque de prédisposer les patients aux infections opportunistes. Il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse (par ex. une association triméthoprime/sulfaméthoxazole à raison d'un comprimé deux fois par jour et 3 fois par semaine ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), plus un antiherpétique oral efficace comme le famciclovir à 250 mg deux fois par jour) pendant le traitement et pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement par MabCampath ou jusqu'à ce que le taux des CD4+ atteigne au moins 200 cellules/ μ l, selon le cas.

Il est possible que le risque de complications liées à une infection augmente suite à un traitement par plusieurs agents chimiothérapeutiques ou biologiques.

Compte tenu du risque de développement d'une maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease : TAGVHD) chez les patients fortement lymphopéniques, il est recommandé que les patients ayant été traités par Mabcampath reçoivent des produits sanguins irradiés.

Une virémie asymptomatique positive au Cytomégalovirus (CMV) ne doit pas nécessairement être considérée comme une infection grave nécessitant l'interruption du traitement. Une surveillance clinique régulière doit être effectuée à la recherche d'infection symptomatique à CMV durant le traitement par MabCampath et pendant au moins 2 mois après la fin du traitement.

Une neutropénie transitoire de grade 3 ou 4 est habituellement décrite 5-8 semaines après le début du traitement. Une thrombocytopénie transitoire de grade 3 ou 4 apparaît habituellement durant les 2 premières semaines de traitement et une amélioration est observée par la suite chez la plupart des patients. Une surveillance des paramètres hématologiques est donc indiquée chez tous les patients traités. Si des signes d'une hématotoxicité grave apparaissent, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'événement en question. Le traitement peut ensuite être réintroduit (voir rubrique 4.2). Le traitement par MabCampath doit être définitivement arrêté s'il apparaît une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune.

Il convient de vérifier régulièrement les numérations globulaire et plaquettaire durant le traitement par MabCampath et plus fréquemment chez les patients qui développent une cytopénie.

Il n'est pas demandé de prévoir une surveillance régulière et systématique de l'expression de l'antigène CD52 en routine dans la pratique clinique. Néanmoins, si un nouveau traitement par MabCampath est envisagé, il peut être prudent de confirmer la présence de l'antigène CD52. Des résultats chez les patients traités par MabCampath en première ligne montrent qu'une perte de l'expression de CD52 n'est pas observée au moment de la progression de la maladie ou du décès.

Les patients peuvent éventuellement présenter des réactions allergiques ou une hypersensibilité à

MabCampath et aux anticorps monoclonaux murins ou chimériques.

Il est nécessaire de prévoir un traitement des réactions allergiques ainsi que des mesures hospitalières d'urgence en cas de réaction pendant l'administration (voir rubrique 4.2).

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubriques 4.6 et 5.3).

L'effet de l'âge sur la distribution et la toxicité de MabCampath n'a pas été spécifiquement étudié. En général, la tolérance des patients plus âgés (âgés de plus de 65 ans) à une thérapie cytotoxique est moins bonne qu'elle ne l'est chez des sujets plus jeunes. Comme la LLC est observée habituellement chez les patients plus âgés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.2). Dans les études en première ligne et également chez les patients précédemment traités on n'a pas observé de différences substantielles dans la sécurité et l'efficacité en rapport avec l'âge; cependant les tailles des bases de données étaient limitées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'aucune étude d'interactions n'ait été réalisée avec MabCampath, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre MabCampath et d'autres médicaments. MabCampath étant une protéine recombinante humanisée, une interaction médicament-médicament au niveau du cytochrome P450 ne devrait pas se produire. Toutefois, il est recommandé de ne pas administrer MabCampath dans les 3 semaines suivant l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques.

Bien que ces aspects n'aient pas fait l'objet d'études, il est recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants atténués pendant au moins 12 mois suivant un traitement par MabCampath. L'aptitude à générer une réponse humorale primaire ou anamnastique à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été étudiée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

MabCampath est contre-indiqué durant la grossesse. Il est établi que les IgG humaines traversent la barrière placentaire; il est possible que MabCampath passe également au travers de la barrière placentaire et qu'il puisse donc éventuellement causer une déplétion des lymphocytes B et T chez le fœtus. MabCampath n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On ne sait pas si MabCampath risque de nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si MabCampath est ou non excrété dans le lait maternel. Si un traitement est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu durant le traitement et pendant les 4 semaines au moins qui suivent son arrêt.

Fécondité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de MabCampath sur la fécondité. On ne sait pas si MabCampath est susceptible d'affecter la capacité de reproduction chez l'homme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la prudence s'impose car des cas de confusion et de somnolence ont été notifiés.

4.8 Effets indésirables

Les tableaux ci-dessous montrent les effets indésirables classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats d'essai clinique. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction particulière et ses synonymes et conditions associés.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquents ($\geq 1/10$, fréquents), ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$). Aucune information n'est disponible pour les réactions indésirables plus rares, en raison de la taille de la population étudiée ; n=147 pour les patients en première ligne et n=149 pour les patients précédemment traités.

Les réactions indésirables les plus fréquentes liées à MabCampath sont les suivantes : réactions à la perfusion (pyrexie, frissons, hypotension, urticaire, nausées, rash, tachycardie, dyspnée), cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie), infections (virémie à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, autres infections), symptômes gastrointestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale) et symptômes neurologiques (insomnie, anxiété). Les réactions indésirables graves les plus fréquentes sont les cytopénies, les réactions à la perfusion et l'immunosuppression/les infections.

Effets indésirables chez les patients traités en première ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B traités en première ligne sont basées sur les effets indésirables observés chez 147 patients inclus dans une étude contrôlée, randomisée et traités par MabCampath en monothérapie administré à une dose de 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine jusqu'à 12 semaines (période d'augmentation de dose incluse). Environ 97 % des patients traités en première ligne par MabCampath ont présenté des effets indésirables ; les réactions les plus fréquemment rapportées chez ces patients ont été généralement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent la fin du traitement avec MabCampath sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Virémie à Cytomégalovirus	Pneumonie	Septicémie
	Infection à Cytomégalovirus	Bronchite	Bactériémie à Staphylocoque
		Pharyngite	Tuberculose
		Candidose buccale	Bronchopneumonie
			Herpès ophtalmique
			Infection à Streptocoque bêta hémolytique
			Candidose
			Candidose génitale
			Infection urinaire
			Cystite
			Teigne
			Nasopharyngite
			Rhinite

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile	Agranulocytose
		Neutropénie	Lymphopénie
		Leucopénie	Lymphadénopathie
		Thrombocytopénie	Epistaxis
		Anémie	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids	Syndrome de lyse tumorale
			Hyperglycémie
			Réduction du taux de protéines totales
			Anorexie
Affections psychiatriques		Anxiété	
Affections du système nerveux		Syncope	Vertiges
		Etourdissement	
		Tremblement	
		Paresthésie	
		Hypoesthésie	
		Céphalée	
Affections oculaires			Conjonctivite
Affections cardiaques		Cyanose	Arrêt cardiaque
		Bradycardie	Infarctus du myocarde
		Tachycardie	Angine de poitrine
		Tachycardie sinusale	Fibrillation auriculaire
			Arythmie supraventriculaire
			Bradycardie sinusale
			Extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Hypotension orthostatique
			Bouffée de chaleur
			Bouffée vasomotrice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Hypoxie
		Dyspnée	Epanchement pleural
			Dysphonie
			Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Nausée	Vomissement	Iléus
		Douleur abdominale	Gêne buccale
			Gêne gastrique
			Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Allergie dermique	Rash prurigineux
	Rash	Prurit	Rash maculaire
		Hyperhydrose	Rash érythémateux
		Erythème	Dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Douleur osseuse
		Douleur musculosquelettique	Arthralgie
		Dorsalgie	Douleur thoracique d'origine musculosquelettique
			Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Diurèse réduite
			Dysurie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fatigue	Inflammation des muqueuses
	Frissons	Asthénie	Erythème au site de perfusion
			Œdème localisé
			Œdème au site de perfusion
			Malaise

Des réactions aiguës liées à la perfusion incluant fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, prurit et diarrhée ont été reportées. La majorité de ces réactions sont d'une gravité légère à modérée. Les réactions aiguës liées à la perfusion sont habituellement observées durant la première semaine de traitement, et diminuent considérablement par la suite. Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 sont peu fréquentes après la première semaine de traitement.

Effets indésirables chez les patients ayant reçu MabCampath en deuxième ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B précédemment traités sont basées sur 149 patients inclus dans des études non comparatives avec MabCampath (Etudes 1,2, et 3). On peut s'attendre à ce que plus de 80 % des patients précédemment traités développent des effets indésirables; les réactions décrites le plus fréquemment sont habituellement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Septicémie	Infection à Cytomégalovirus	Infection bactérienne
	Pneumonie	Infection à Pneumocystis jiroveci	Infection virale
	Herpes simplex	Pneumonie	Dermatite fongique
		Infection fongique	Laryngite
		Candidose	Rhinite
		Zona	Onychomycose
		Abcès	
		Infection urinaire	
		Sinusite	
		Bronchite	
		Infection des voies respiratoires supérieures	
		Pharyngite	
	Infection		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Maladie Lymphomateuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulocytopénie	Neutropénie fébrile	Aplasie médullaire
	Thrombocytopénie	Pancytopénie	Coagulation intravasculaire disséminée
	Anémie	Leucopénie	Anémie hémolytique, Haptoglobine diminuée
		Lymphopénie	Insuffisance médullaire
		Purpura	Épistaxis
			Saignement gingival
			Valeurs hématologiques anormales
Affections du système immunitaire			Réaction allergique
			Réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Hyponatrémie	Hypokaliémie
		Hypocalcémie	Diabète sucré aggravé
		Perte de poids	
		Déshydratation	
		Soif	
Affections psychiatriques		Confusion	Dépersonnalisation
		Anxiété	Troubles de la personnalité
		Dépression	Anomalies de la pensée
		Somnolence	Impuissance
		Insomnie	Nervosité

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Syncope
		Etourdissements	Troubles de la marche
		Tremblement	Dystonie
		Paresthésie	Hyperesthésie
		Hypoesthésie	Neuropathie
		Hyperkinésie	Dysgueusie
		Perte du goût	
Affections oculaires		Conjonctivite	Endophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité
			Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitations	Arrêt cardiaque
		Tachycardie	Infarctus du myocarde
			Fibrillation auriculaire
			Tachycardie supraventriculaire
			Arythmies
			Bradycardie
			Anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Ischémie périphérique
		Angiospasme	
		Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Hypoxie	Stridor
		Hémoptysie	Sensation de gorge serrée
		Bronchospasme	Infiltration pulmonaire
		Toux	Epanchement pleural
			Murmure vésiculaire atténué
		Troubles respiratoires	
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Hémorragie digestive	Gastroentérite
	Nausée	Stomatite ulcéralive	Ulcération de la langue
	Diarrhée	Stomatite	Gingivite
		Douleur abdominale	Hoquet
		Dyspepsie	Eructation
		Constipation	Sécheresse de la bouche
		Flatulences	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Eruption bulleuse	Rash maculopapuleux
	Urticaire	Rash érythémateux	Troubles cutanés
	Rash cutané		
	Hyperhydrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Douleurs des membres inférieurs
		Myalgie	Hypertonie
		Douleur osseuse	
		Dorsalgie	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie
			Incontinence urinaire
			Diurèse réduite
			Polyurie
			Fonction rénale anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	Douleur thoracique	Oedème pulmonaire
	Fièvre	Syndrome grippal	Oedème périphérique
	Fatigue	Mucite	Œdème périorbitaire
		Œdème buccal	Ulcération des muqueuses
		Oedème	Ecchymoses au site d'injection
		Asthénie	Dermatite au site d'injection
		Malaise	Douleur au site d'injection
		Sensation de changement de température	
		Réaction au site d'injection	
		Douleurs	

Effets indésirables observés lors du suivi après commercialisation

Réactions liées à la perfusion : Des événements graves avec une issue parfois fatale ont été observés incluant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque, ont été observés. Des réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques, tels que des chocs anaphylactiques et œdèmes, ont été signalées après injection de MabCampath. Ces réactions peuvent être atténuées ou évitées par une prémédication et par une augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.4).

Infections et infestations : Dans le cadre du suivi après commercialisation, des infections graves d'issue parfois fatale ont été rapportées : ces infections peuvent être d'origine virale (par ex. adénovirus, parainfluenza, hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)), bactérienne (y compris tuberculose, mycobactérioses atypiques, nocardiose), protozoaire (par ex. *Toxoplasma gondii*), et fongique (par exemple, mucormycose rhinocérébrale), y compris celles dues à la réactivation d'infections latentes. Il semble que la prophylaxie anti-infectieuse recommandée soit efficace en termes de réduction du risque de développement d'une PPC ou d'une infection à herpès (voir rubrique 4.4).

Des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV, parfois d'évolution fatale, ont été observés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Des hémorragies sévères ont été décrites.

Troubles du système immunitaire : Des phénomènes auto-immuns graves et parfois d'évolution fatale incluant anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune, anémie aplasique, syndrome de Guillain Barré parfois dans sa forme chronique ainsi qu'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ont été rapportés. Un test de Coombs positif a également été décrit. Une réaction fatale de maladie du greffon contre l'hôte lors d'une transfusion (TAGVHD) a également été rapportée.

Métabolisme et troubles nutritionnels : un syndrome de lyse tumorale avec une issue fatale a été rapporté.

Troubles du système nerveux : une hémorragie intracrânienne, à l'issue fatale, a été rapportée chez des patients ayant une thrombocytopenie .

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et réduction de la fraction d'éjection ont été observées chez des patients précédemment traités avec des agents cardiotoxiques.

4.9 Surdosage

Des patients ont été exposés à des doses unitaires répétées de MabCampath allant jusqu'à 240 mg. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 tels que fièvre, hypotension ou anémie peut être plus élevée chez ces patients. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à MabCampath. La prise en charge consiste à suspendre l'administration de MabCampath et à mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC: L01XC04.

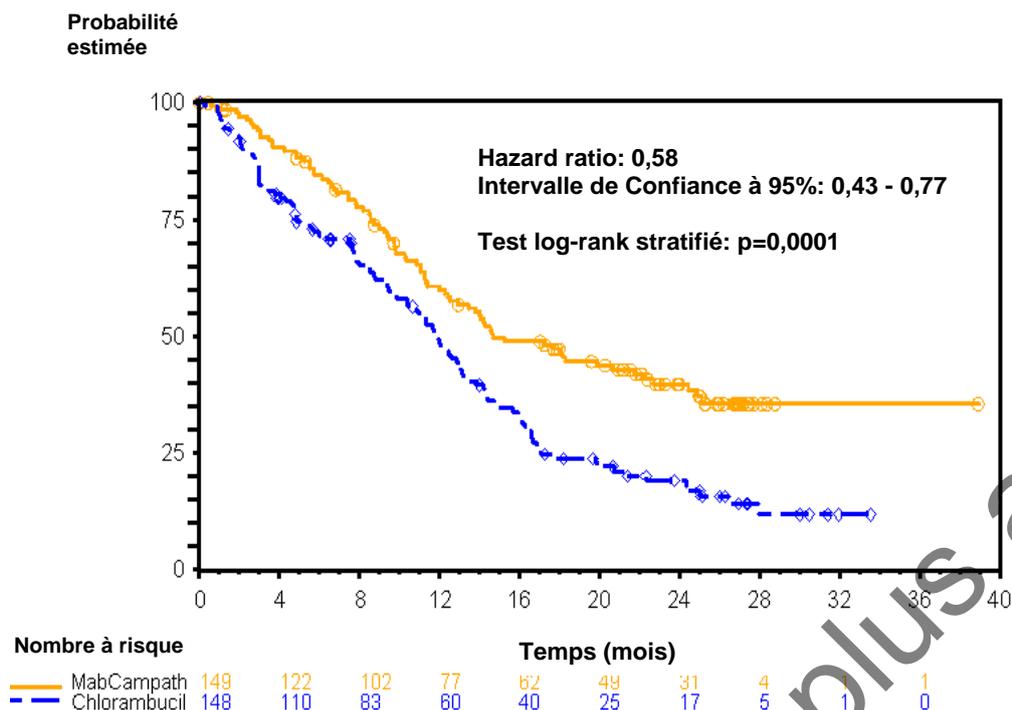
L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'alemtuzumab a été généré en insérant six régions déterminant la complémentarité obtenues à partir d'un anticorps monoclonal anti-IgG2a de rat dans une immunoglobuline humaine de type IgG1.

L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène non modulateur hautement exprimé présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'antigène a été identifié dans un faible pourcentage (< 5%) de granulocytes, mais pas dans les érythrocytes ni les plaquettes. L'alemtuzumab ne semble pas endommager les cellules hématopoïétiques ni les cellules souches.

Patients atteints de LLC-B traités en première ligne

La tolérance et l'efficacité de MabCampath ont été évaluées dans une étude comparative de phase 3, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de LLC-B au stade I-IV selon la classification Rai, première ligne (non traités précédemment) nécessitant un traitement (Etude 4). MabCampath s'est montré supérieur au chlorambucil sur le critère principal : survie sans progression (voir Figure 1).

Figure 1 : Survie sans progression dans l' étude de première ligne (par groupes de traitement)



Les objectifs secondaires comprenaient les taux de réponse complète (RC) et de réponse globale (RC et réponse partielle), calculés selon les critères NCIWG de 1996, la durée de réponse, le temps jusqu' à un traitement alternatif ainsi que la tolérance dans les deux groupes de traitement.

Résumé de la population des patients en première ligne et des résultats

	Revue Indépendante Du Taux de Réponse et de la Durée		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	Valeur P
Age median (Années)	59	60	Sans Objet
Stade III/IV de la maladie selon la classification de Rai	33,6 %	33,1 %	Sans Objet
Taux de Réponse Globale	83,2 %	55,4 %	< 0,0001*
Réponse complète	24,2 %	2,0 %	< 0,0001*
Maladie Résiduelle négative****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Réponse partielle	59,1 %	53,4 %	Sans Objet
Durée de la Réponse**, RC ou RP (Mois)	N=124 16,2	N=82 12,7	Sans Objet
K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)	(11,5 23,0)	(10,2 14,3)	
Temps jusqu' à un Traitement Alternatif (Mois)	23,3	14,7	0,0001***
K-M médian (Intervalle de Confiance à 95 %)	(20,7 31,0)	(12,6 16,8)	

*Test du Chi 2 de Pearson chi-square ou Test Exact

** Durée de la meilleure réponse

*** test log-rank stratifié par la classification Rai (Stade I-II vs III-IV)

**** par flux à 4 couleurs

Analyses cytogénétiques chez les patients LLC-B en première ligne :

Le profil cytogénétique des LLC-B est de plus en plus reconnu comme source d'information importante pour le pronostic et permet également prévoir la réponse à certains traitements. Parmi les patients traités en première ligne (n=282) chez qui les données cytogénétiques à l'inclusion (FISH) étaient disponibles dans l'étude 4, des aberrations chromosomiques ont été détectées chez 82 % d'entre eux, alors qu'un caryotype normal était présent chez 18% d'entre eux. Les aberrations chromosomiques ont été classifiées selon le modèle hiérarchique de Döhner. Chez les patients en première ligne, traités soit par MabCampath soit par le chlorambucil, 21 patients avaient la délétion 17p, 54 la délétion 11q, 34 la trisomie 12, 51 un caryotype normal et 67 la seule délétion 13q.

Le taux de réponse globale était supérieur chez les patients traités par MabCampath ayant la délétion 11q (87 % contre 29 % ; $p < 0,0001$) ou la seule délétion 13q (91 % contre 62 % ; $p = 0,0087$), comparés à ceux traités par le chlorambucil. Une tendance vers l'amélioration du taux de réponse globale a été observée chez les patients avec la délétion 17p traités par MabCampath (64 % contre 20 % ; $p = 0,0805$). Les rémissions complètes étaient aussi supérieures chez les patients avec la seule délétion 13q traités par MabCampath (27 % contre 0 % ; $p = 0,0009$). La médiane de survie sans progression était supérieure chez les patients avec la seule délétion 13q traités par MabCampath (24,4 contre 13,0 mois ; $p = 0,0170$ stratifiés par le Stade de Rai). Une tendance vers l'amélioration de la survie sans progression a été observée chez les patients avec la délétion 17p, la trisomie 12 et un caryotype normal, mais ceci n'a pas atteint le seuil de significativité en raison de la petite taille de l'échantillon.

Evaluation du CMV par PCR :

Dans l'étude contrôlée, randomisée chez les patients en première ligne (Etude 4), les patients dans le groupe MabCampath étaient testés chaque semaine pour le CMV par PCR (polymerase chain reaction) depuis l'initiation jusqu'à la fin du traitement, et toutes les 2 semaines dans les 2 mois qui ont suivi le traitement. Dans cette étude, une PCR asymptomatique positive au CMV a été rapportée chez 77/147 (52,4 %) des patients traités par MabCampath ; une infection à CMV symptomatique a été rapportée moins fréquemment chez 23/147 (16%) des patients traités par MabCampath. Dans le groupe MabCampath 36/77 (46,8 %) des patients avec PCR asymptomatique positive au CMV ont reçu un traitement antiviral et 47/77 (61 %) de ces patients ont vu leur traitement par MabCampath interrompu. La présence de PCR asymptomatique positive au CMV ou PCR symptomatique positive à l'infection par CMV pendant le traitement par MabCampath n'a eu aucun impact mesurable sur la survie sans progression.

Patients atteints de LLC-B précédemment traités :

La détermination de l'efficacité de MabCampath repose sur la réponse globale et les taux de survie. Les données obtenues durant trois études non contrôlées relatives à la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) sont résumées dans le tableau qui suit :

Paramètres relevant de l'efficacité	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Nombre de patients	93	32	24
Groupe de diagnostic	Patients souffrant de LLC-B qui avaient reçu un agent alkylant et n'avaient pas répondu à la fludarabine.	Patients souffrant de LLC-B qui n'avaient pas répondu à une chimiothérapie conventionnelle ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.	Patients souffrant de LLC-B (et 1 patient souffrant de leucémie prolymphocytaire) qui n'avaient pas répondu à la fludarabine ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.
Age médian (ans)	66	57	62
Caractéristiques de la pathologie (%) Stade III/IV selon la classification de Rai 'Symptômes B'	76 42	72 31	71 21
Thérapies antérieures (%) Agents alkylants Fludarabine	100 100	100 34	92 100
Nombre de protocoles de traitement antérieurs (extrêmes)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Schéma posologique initial	Augmentation progressive de 3 à 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg
Schéma posologique final	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine
Taux de réponse globale (%) (Intervalle de confiance à 95%) Réponse totale Réponse partielle	33 (23-43) 2 31	21 (8-33) 0 21	29 (11-47) 0 29
Durée médiane de la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Temps médian jusqu'à la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Durée de la survie sans évolution (mois) (Intervalle de confiance à 95%)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Survie (mois): (Intervalle de confiance à 95%) Chez tous les patients Chez les 'répondants'	16 (12-22) 33 (26-NA)	26 (12-44) 44 (28-NA)	28 (7-33) 36 (19-NA)

NA = non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de MabCampath a été établie chez des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) qui n'avaient pas répondu à une thérapie antérieure par des antipurines. MabCampath a été administré en perfusion intraveineuse sur 2 heures selon le schéma posologique recommandé (dose initiale de 3 mg puis augmentation progressive jusqu'à 30 mg, 3 fois par semaine et pendant 12 semaines au maximum). Les résultats ont montré que le modèle pharmacocinétique de MabCampath est à deux compartiments, et que la cinétique d'élimination est non linéaire. Après l'administration de la dernière dose de 30 mg, le volume de distribution médian a atteint 0,15 l/kg (extrêmes : 0,1-0,4 l/kg) à l'état d'équilibre, ce qui indique que le composé est distribué principalement dans les compartiments liquidiens extracellulaire et plasmatique. La clairance systémique a diminué après des administrations itératives en raison d'une réduction de la clairance sous la médiation des récepteurs de CD52 (c.-à-d. résultant de la déperdition des récepteurs de CD52 à la périphérie). Avec des administrations répétées et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique, l'élimination a eu lieu suivant une cinétique d'un ordre proche de 0. À ce titre, la demi-vie a été de 8 heures (extrêmes : 2-32 heures), après la première dose de 30 mg, et de 6 jours (extrêmes : 1-14 jours) après la dernière dose de 30 mg. L'état d'équilibre des concentrations a été atteint après environ 6 semaines d'administration. En ce qui concerne la pharmacocinétique, aucune différence manifeste selon le sexe ni effet de l'âge n'ont été détectés.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'évaluation préclinique de l'alemtuzumab chez l'animal a été limitée au singe cynomolgus car l'antigène CD52 n'est pas exprimé dans les espèces autres que les primates.

L'effet lié au traitement le plus fréquemment mis en évidence dans cette espèce a été une lymphocytopenie. Un petit effet cumulatif sur le degré de déplétion lymphocytaire a été observé dans les études réalisées à doses répétées par rapport à celles réalisées avec une dose unique. La déplétion lymphocytaire a été réversible rapidement à l'arrêt du traitement. Une neutropénie réversible a été décrite durant un traitement de 30 jours par voie intraveineuse ou sous-cutanée, mais pas après l'administration de doses uniques ni après une administration quotidienne pendant 14 jours. Les examens histopathologiques effectués sur des échantillons de moelle osseuse n'ont fait ressortir aucune modification attribuable au traitement. A des doses intraveineuses uniques de 10 et 30 mg/kg, le produit a provoqué une hypotension d'une sévérité modérée à élevée et proportionnelle à la dose, accompagnée d'une légère tachycardie.

Une fixation de MabCampath au fragment Fab a été observée dans les tissus lymphoïdes et dans le système des phagocytes mononucléés. Une fixation au fragment Fab significative a également été mise en évidence dans l'appareil reproducteur masculin (épididymes, sperme, vésicules séminales) et dans la peau.

Aucune autre observation n'est ressortie des études de toxicité susmentionnées qui fournisse une information d'une pertinence significative à l'usage clinique.

Aucune étude n'a été menée à court ou à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène et mutagène de MabCampath.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique
Polysorbate 80
Chlorure de potassium
Phosphate monobasique de potassium
Chlorure de sodium
Phosphate dibasique de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il n'existe pas d'incompatibilités connues avec d'autres médicaments. Cependant, d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés à la perfusion de MabCampath ou perfusés simultanément dans la même voie intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé : 3 ans.

Solution reconstituée: MabCampath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens. MabCampath doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Les solutions peuvent être conservées à 15°C-30°C ou au réfrigérateur. Ceci n'est applicable que si la préparation de la solution a lieu dans des conditions aseptiques strictes et si la solution est maintenue à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre clair de type I, fermé par un bouchon de caoutchouc, contenant 1 ml de solution.
Présentation: carton de 3 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, le contenu du flacon doit être inspecté pour vérifier que le produit est exempt de particules et que sa couleur est normale. Si des particules sont présentes ou si la coloration de la solution à diluer est anormale, le flacon ne doit pas être utilisé.

MabCampath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens, c'est la raison pour laquelle il est recommandé de préparer la solution pour perfusion IV de MabCampath en appliquant des techniques aseptiques, de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution et de la protéger de la lumière. La quantité requise du contenu du flacon doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5%. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution. Prendre des précautions particulières afin de s'assurer de la stérilité de la solution car elle ne contient

pas de conservateurs antimicrobiens.

Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MabCampath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure du flacon ou de tout autre déversement accidentel.

Les femmes enceintes ou celles qui essaient de le devenir ne doivent pas manipuler MabCampath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/193/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 06/07/2001

Date du dernier renouvellement : 10/07/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgique

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk CB9 8PU
Royaume-Uni

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'AMM doit se mettre d'accord avec les Autorités Compétentes Nationales sur les détails de la fiche pédagogique.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les médecins autorisés à prescrire MabCampath ont un dossier d'information contenant:

- La fiche pédagogique
- Le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage

Éléments clef à inclure dans la fiche pédagogique

- Le risque d'infections opportunistes, en particulier la virémie au CMV
- Recommandation pour éviter une vaccination avec des vaccins vivants dans les 12 mois au moins qui suivent un traitement par MabCampath
- Le risque de réactions liées à la perfusion
 - Besoin de prémédication
 - Un traitement aux réactions d'hypersensibilité, comprenant des mesures de réanimation, doit être disponible pendant l'administration
 - Le risque de réactions liées à la perfusion est plus élevé dans la première semaine de traitement
 - Si la réaction est modérée ou sévère, la posologie doit rester la même (c'est-à-dire pas d'escalade de dose) jusqu'à ce que chaque dose soit bien tolérée
 - Si le traitement est arrêté pendant plus de 7 jours, MabCampath doit alors être réintroduit selon une escalade de dose progressive

• AUTRES CONDITIONS

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance annuels, sauf indication contraire de la part du CHMP.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 3.3 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MabCampath 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Alemtuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 10 mg d'alemtuzumab
Une ampoule renferme 30 mg d'alemtuzumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Edétate disodique , polysorbate 80, chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
3 ampoules de 3 ml
30 mg / 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Lire attentivement la notice pour la conservation du produit reconstitué

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8C°)

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute fraction du produit non utilisée ou déversée accidentellement doit être incinérée

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/193/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

MabCampath 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Alemtuzumab
Utilisation intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 mg / 3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MabCampath 30 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Alemtuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 30 mg d'alemtuzumab
Un flacon renferme 30 mg d'alemtuzumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Edétate disodique, polysorbate 80, chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
3 flacons de 1 ml
30 mg / ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Lire attentivement la notice pour la conservation du produit reconstitué

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C)

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute fraction du produit non utilisée ou déversée accidentellement doit être incinérée

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/193/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

MabCampath 30 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Alemtuzumab
Utilisation intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 mg / ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

MabCampath 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Alemtuzumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que MabCampath, et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MabCampath
3. Comment utiliser MabCampath
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver MabCampath
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MABCAMPATH ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

MabCampath est utilisé dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), un cancer des lymphocytes (qui sont un type de globules blancs). Ce médicament est utilisé chez les patients pour lesquels les associations thérapeutiques comportant de la fludarabine (un autre médicament utilisé dans le traitement de la leucémie) ne sont pas appropriées.

La substance active de MabCampath, l'alemtuzumab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître et se lier à une structure spécifique (appelée antigène) présente sur certaines cellules de l'organisme. Chez les patients atteints de LLC, les lymphocytes sont produits en trop grand nombre. L'alemtuzumab a été conçu pour se lier à une glycoprotéine (une protéine enveloppée de molécules de sucre) présente à la surface des lymphocytes. Cette liaison a pour effet de détruire les lymphocytes, ce qui permet de contrôler la LLC.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MABCAMPATH

N'utilisez jamais MabCampath :

- si vous êtes allergique à l'alemtuzumab ou à des protéines d'origine similaire, ou à l'un des autres ingrédients de MabCampath (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »). Votre médecin vous informera en conséquence
- si vous souffrez d'une infection
- si vous avez le VIH
- si vous présentez une autre tumeur maligne évolutive
- si vous êtes enceinte (reportez-vous également à la rubrique « Grossesse »).

Des précautions particulières sont requises avec MabCampath dans les circonstances suivantes :

Au début du traitement par MabCampath, il est possible que vous développiez des effets indésirables peu après les premières perfusions (reportez-vous à la rubrique 4 "Effets indésirables éventuels"). Ces effets s'apaiseront au fur et à mesure que le traitement sera poursuivi.

Vous pourrez également recevoir :

- des **stéroïdes**, des **antihistaminiques** ou des **analgésiques** (traitement de la fièvre) pour les atténuer.

La dose de MabCampath ne sera pas augmentée tant que les effets indésirables n'auront pas diminué.

Le traitement par MabCampath est susceptible de réduire vos résistances naturelles contre les infections.

- des **antibiotiques** et des **antiviraux** pourront vous être prescrits afin de vous apporter une protection supplémentaire.

Des symptômes dus à une infection virale particulière, l'infection par le *CMV* (*Cytomegalovirus*) seront recherchés pendant votre traitement par MabCampath et pendant au moins les deux mois qui suivent.

Vous ferez l'objet d'une surveillance médicale particulière si vous :

- présentez **une maladie cardiaque ou des douleurs thoraciques** et/ou si vous êtes traité pour une **tension artérielle trop élevée**, en raison de l'augmentation du risque d'aggravation de ces affections lors du traitement par MabCampath.
Les patients présentant ces pathologies ont plus de risques d'avoir une crise cardiaque.
- avez reçu une **chimiothérapie** ou pris des **médicaments** susceptibles de provoquer une lésion cardiaque, votre médecin peut vouloir surveiller votre fonction cardiaque (ECG, fréquence cardiaque, poids corporel) pendant le traitement par MabCampath.
- avez d'autres effets indésirables, le plus souvent des perturbations des éléments du sang, liés à la prise de MabCampath.
Votre médecin surveillera étroitement les effets du traitement en vous examinant et en prélevant des échantillons de sang pour effectuer régulièrement des analyses.
- avez plus de 65 ans en raison d'une tolérance moindre à ce médicament.

Vous pouvez faire une **réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité** à la solution de MabCampath, en particulier à la protéine qu'elle contient, pendant la perfusion. Dans ce cas, votre médecin vous administrera le traitement approprié.

En raison du risque de réaction fatale lors de **transfusion** de produits sanguins après traitement par MabCampath, il est recommandé d'envisager avec votre médecin l'**irradiation des produits sanguins** avant leur transfusion. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après une transfusion.

MabCampath n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 17 ans, ni chez les patients qui présentent des problèmes rénaux ou hépatiques.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

En particulier, vous ne devez **pas** recevoir MabCampath dans les 3 semaines qui suivent un traitement par tout **autre agent anticancéreux**.

En outre, vous ne devez pas être immunisé(e) par des vaccins vivants atténués durant le traitement et pendant les 12 mois qui suivent. Demandez conseil à votre médecin avant de recevoir tout vaccin.

Grossesse

MabCampath ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en conséquence si vous :

- êtes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez immédiatement en informer votre médecin.
- êtes une femme en âge de procréer ou un homme fertile, vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces avant de commencer le traitement, pendant le traitement, et pendant 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Allaitement

Vous devez cesser d'allaiter quand vous commencez le traitement, et ne pas le reprendre pendant 4 semaines au moins après l'arrêt du traitement et sans avoir consulté votre médecin à ce sujet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de MabCampath sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant vous devez être prudent car des phénomènes de confusion et de somnolence ont été observés. Demandez conseil à votre médecin.

3. COMMENT UTILISER MABCAMPATH

MabCampath est administré dans l'une de vos veines grâce à un goutte-à-goutte (voir également « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé »).

L'administration de MabCampath dure environ 2 heures.

Le traitement par MabCampath peut être poursuivi pendant 12 semaines au maximum, en fonction de l'évolution de votre état de santé.

La première semaine, votre médecin augmentera lentement la dose de MabCampath pour réduire la probabilité de développer des effets indésirables et pour permettre à votre organisme de mieux tolérer le traitement.

Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin peut être amené à revenir à une dose initiale plus basse jusqu'à ce que ces effets indésirables se dissipent ou s'atténuent. Votre médecin exercera une surveillance étroite et décidera quelle quantité appropriée de MabCampath il convient de vous administrer durant l'ensemble de la période de traitement.

Si vous avez reçu une quantité de MabCampath qui excède la dose recommandée :

Votre médecin mettra en place un traitement approprié si vous présentez tout effet indésirable.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, MabCampath peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments ou modifier la dose de MabCampath afin d'atténuer tout effet indésirable éventuel (voir la rubrique 2, « Des précautions particulières sont requises »).

Des **effets indésirables graves** tels que difficultés à respirer, une inflammation des poumons, un essoufflement extrême, une perte de connaissance, une crise cardiaque, une diminution du taux sanguin de globules rouges et une diminution du nombre de plaquettes sanguines, des infections, un

saignement dans le cerveau (hémorragie intracrânienne) ont été décrits avec une issue fatale. Des maladies causées par un système immunitaire hyperactif, qui attaque votre propre organisme, peuvent entraîner une chute du nombre de globules rouges, de globules blancs et/ou de plaquettes et des troubles neurologiques, et également s'avérer fatales. **Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, avertissez immédiatement votre médecin.**

De plus, des résultats de tests indiquant la présence d'anticorps susceptibles de détruire les globules rouges (test de Coombs) ont été rapportés.

Effets indésirables **très fréquents** (observés chez au moins 1 patient sur 10 au cours des essais cliniques) :

Habituellement, une ou plusieurs de ces réactions sont observées durant la semaine qui suit la mise en œuvre du traitement :

- Fièvre, frissons/tremblements, suées, nausées (envies de vomir), vomissements, tension artérielle basse, diminution du nombre de globules blancs/rouges, infections incluant pneumonie et empoisonnement du sang, irritation et/ou ampoules au niveau de la bouche, diminution du nombre de plaquettes sanguines, fatigue, éruptions cutanées transitoires, démangeaisons, augmentation des lésions rouges de la peau, essoufflement, maux de tête, diarrhée et perte de l'appétit.

Il s'agit généralement de réactions légères à modérées, dont l'intensité diminue ensuite au cours du traitement.

Effets indésirables **fréquents** (observés chez 1 à 10 patients sur 100 au cours des essais cliniques) :

- tension artérielle élevée, accélération ou ralentissement de la fréquence cardiaque, palpitations (sensations que le cœur bat très vite), spasmes au niveau des vaisseaux sanguins
- rougeurs du visage, ecchymoses sur la peau
- modification du goût
- baisse de la sensibilité au toucher
- étourdissements, sensations vertigineuses, évanouissement, frissons ou tremblements, agitation
- inflammation des yeux (ex : conjonctivite)
- fourmillements ou sensation de brûlure au niveau de la peau
- fonction hépatique anormale, constipation, indigestion, flatulence
- inflammation, irritation et/ou sensation de constriction dans les poumons, la gorge et/ou les sinus, diminution de l'apport en oxygène aux organes du corps, toux, toux avec rejets de sang.
- saignements abdominaux (par exemple dans l'estomac et l'intestin)
- réactions au point d'injection incluant rougeur, gonflement, douleurs, contusions (bleus) et inflammation
- sensation de malaise général, faiblesse, douleurs dans diverses régions du corps (muscles, dos, thorax, os, articulations, estomac et intestin)
- perte de poids, déshydratation, soif, gonflement de la partie basse des jambes, sensation de changements de la température, faibles taux sanguins en sodium ou calcium
- symptômes grippaux
- abcès, rougeur cutanée ou éruption cutanée allergique, formation de cloques au niveau de la peau
- confusion, anxiété, dépression, insomnie.

Effets indésirables **peu fréquents** (observés chez 1 à 10 patients sur 1000 au cours des essais cliniques):

- des troubles de la moelle osseuse
- des troubles cardiaques (arrêt du cœur, crise cardiaque, insuffisance cardiaque, fréquence cardiaque irrégulière)

- des troubles sanguins (coagulation anormale, protéines réduites, faible taux de potassium)
- taux élevé de sucre dans le sang, aggravation d'un diabète
- des saignements et une inflammation des gencives, des cloques sur la langue, des saignements de nez
- la présence de fluides dans les poumons, des difficultés à respirer, des sons rauques à la respiration, le nez qui coule, des effets anormaux au niveau des poumons, des troubles des ganglions lymphatiques
- une nervosité, des pensées anormales
- un gonflement autour des yeux
- des tintements dans les oreilles, une surdité
- des hoquets, éructation
- des enrouements
- des anomalies de la fonction rénale
- une paralysie de l'intestin grêle
- une impuissance
- un déséquilibre, une augmentation du tonus musculaire
- une augmentation anormale ou une altération de la sensibilité au toucher
- des sensations/sentiments ou mouvements anormaux
- des douleurs à la miction, une diminution du volume des urines, une augmentation de la fréquence des mictions, du sang dans les urines, une incontinence
- un syndrome de lyse tumorale (un trouble métabolique qui peut démarrer par des douleurs dans le côté et du sang dans les urines).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER MABCAMPATH

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser MabCampath après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de l'ampoule après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

MabCampath doit être utilisé dans les 8 heures suivant la dilution. Pendant cette période, la solution peut être stockée entre 15°C et 30°C ou réfrigérée.

Ne pas utiliser MabCampath si vous remarquez des signes de décoloration ou des particules avant l'administration.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient MabCampath

La substance **active** est l'alemtuzumab.
1 ml contient 10 mg d'alemtuzumab.
Chaque ampoule renferme 30 mg d'alemtuzumab.

Les **autres** composants sont l'édétate de sodium, le polysorbate 80, le chlorure de potassium, le phosphate de potassium dihydrogéné, le chlorure de sodium, le phosphate de sodium dibasique et l'eau pour injection.

Qu'est-ce que MabCampath et contenu de l'emballage extérieur

MabCampath est une solution à diluer pour perfusion, contenue dans une ampoule en verre.

Chaque carton de MabCampath contient 3 ampoules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas

Fabricant

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Royaume-Uni

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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

La version la plus récente de cette notice a été approuvée en

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Au cours de la première semaine de traitement, 3 mg de MabCampath sont administrés au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3, en fonction de la tolérance. MabCampath sera ensuite administré à 30 mg 3 fois par semaine, un jour sur deux, sur une période de douze semaines au maximum.

Avant l'administration, il convient d'inspecter le contenu de l'ampoule pour s'assurer qu'aucune particule ni décoloration n'est présente. Si des particules sont identifiées ou si la solution est colorée l'ampoule ne doit pas être utilisée.

MabCampath ne contient pas de conservateurs, il est donc recommandé d'effectuer la préparation de MabCampath en solution pour perfusion en appliquant des techniques aseptiques, et de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution à condition d'avoir conservé la préparation à l'abri de la lumière. La quantité requise du contenu de l'ampoule doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9% ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5% au travers d'un filtre stérile de 5 µm sans fibres fixant faiblement les protéines. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution. On devra veiller à préserver la stérilité de la solution préparée, notamment en raison du fait qu'elle ne renferme aucun agent de conservation antimicrobien.

Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion.

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MabCampath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure de l'ampoule ou de tout autre déversement accidentel.

Les femmes enceintes ou celles qui essayent de le devenir ne doivent pas manipuler MabCampath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

MabCampath 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Alemtuzumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que MabCampath, et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MabCampath
2. Comment utiliser MabCampath
3. Quels sont les effets indésirables éventuels
4. Comment conserver MabCampath
5. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MABCAMPATH, ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

MabCampath est utilisé dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), un cancer des lymphocytes (qui sont un type de globules blancs). Ce médicament est utilisé chez les patients pour lesquels les associations thérapeutiques comportant de la fludarabine (un autre médicament utilisé dans le traitement de la leucémie) ne sont pas appropriées.

La substance active de MabCampath, l'alemtuzumab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître et se lier à une structure spécifique (appelée antigène) présente sur certaines cellules de l'organisme. Chez les patients atteints de LLC, les lymphocytes sont produits en trop grand nombre. L'alemtuzumab a été conçu pour se lier à une glycoprotéine (une protéine enveloppée de molécules de sucre) présente à la surface des lymphocytes. Cette liaison a pour effet de détruire les lymphocytes, ce qui permet de contrôler la LLC.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MABCAMPATH

N'utilisez jamais MabCampath :

- si vous êtes allergique à l'alemtuzumab ou à des protéines d'origine similaire, ou à l'un des autres ingrédients de MabCampath (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »). Votre médecin vous informera en conséquence
- si vous souffrez d'une infection
- si vous avez le VIH
- si vous présentez une autre tumeur maligne évolutive
- si vous êtes enceinte (reportez-vous également à la rubrique « Grossesse »).

Des précautions particulières sont requises avec MabCampath dans les circonstances suivantes:

Au début du traitement par MabCampath, il est possible que vous développiez des effets indésirables peu après les premières perfusions (reportez-vous à la rubrique 4 "Effets indésirables éventuels"). Ces effets s'apaiseront au fur et à mesure que le traitement sera poursuivi.

Vous pourrez également recevoir :

- **des stéroïdes, des antihistaminiques ou des analgésiques** (traitement de la fièvre) pour les atténuer.

La dose de MabCampath ne sera pas augmentée tant que les effets indésirables n'auront pas diminué.

Le traitement par MabCampath est susceptible de réduire vos résistances naturelles contre les infections.

- **des antibiotiques et des antiviraux** pourront vous être prescrits afin de vous apporter une protection supplémentaire.

Des symptômes dus à une infection virale particulière, l'infection par le *CMV* (*Cytomegalovirus*), seront recherchés pendant votre traitement par MabCampath et pendant au moins les deux mois qui suivent.

Vous ferez l'objet d'une surveillance médicale particulière si vous :

- présentez **une maladie cardiaque ou des douleurs thoraciques** et/ou si vous êtes traité pour une **tension artérielle trop élevée**, en raison de l'augmentation du risque d'aggravation de ces affections lors du traitement par MabCampath.
Les patients présentant ces pathologies ont plus de risques d'avoir une crise cardiaque.
- avez reçu une **chimiothérapie** ou pris des **médicaments** susceptibles de provoquer une lésion cardiaque, votre médecin peut vouloir surveiller votre fonction cardiaque (ECG, fréquence cardiaque, poids corporel) pendant le traitement par MabCampath.
- avez d'autres effets indésirables, le plus souvent des perturbations des éléments du sang, liés à la prise de MabCampath.
Votre médecin surveillera étroitement les effets du traitement en vous examinant et en prélevant des échantillons de sang pour effectuer régulièrement des analyses.
- avez plus de 65 ans en raison d'une tolérance moindre à ce médicament.

Vous pouvez faire **une réaction allergique ou une réaction d'hypersensibilité** à la solution de MabCampath, en particulier à la protéine qu'elle contient, pendant la perfusion. Dans ce cas, votre médecin vous administrera le traitement approprié.

En raison du risque de réaction fatale lors de **transfusion** de produits sanguins après traitement par MabCampath, il est recommandé d'envisager avec votre médecin l'**irradiation des produits sanguins** avant leur transfusion. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après une transfusion.

MabCampath n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 17 ans, ni chez les patients qui présentent des problèmes rénaux ou hépatiques.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, veuillez en informer votre médecin, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, vous ne devez **pas** recevoir MabCampath dans les 3 semaines qui suivent un traitement par tout **autre agent anticancéreux**. En outre, vous ne devez pas être immunisé(e) par des vaccins vivants atténués durant le traitement et pendant les 12 mois qui suivent. Demandez conseil à votre médecin avant de recevoir tout vaccin.

Grossesse

MabCampath ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en conséquence si vous :

- êtes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez immédiatement en informer votre médecin.
- êtes une femme en âge de procréer ou un homme fertile, vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces avant de commencer le traitement, pendant le traitement, et pendant 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Allaitement

Vous devez cesser d'allaiter quand vous commencez le traitement, et ne pas le reprendre pendant 4 semaines au moins après l'arrêt du traitement et sans avoir consulté votre médecin à ce sujet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de MabCampath sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, vous devez être prudent car des phénomènes de confusion et de somnolence ont été observés. Demandez conseil à votre médecin.

3. COMMENT UTILISER MABCAMPATH

MabCampath est administré dans l'une de vos veines grâce à un goutte-à-goutte (voir également « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé »).

L'administration de MabCampath dure environ 2 heures.

Le traitement par MabCampath peut être poursuivi pendant **12 semaines** au maximum, en fonction de l'évolution de votre état de santé.

La première semaine, votre médecin augmentera lentement la dose de MabCampath pour réduire la possibilité de développer des effets indésirables et pour permettre à votre organisme de mieux tolérer le traitement.

Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin peut être amené à revenir à une dose initiale plus basse jusqu'à ce que ces effets indésirables se dissipent ou s'atténuent. Votre médecin exercera une surveillance étroite et décidera quelle quantité appropriée de MabCampath il convient de vous administrer durant l'ensemble de la période de traitement.

Si vous avez reçu une quantité de MabCampath qui excède la dose recommandée :

Votre médecin mettra en place un traitement approprié si vous présentez tout effet indésirable.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, MabCampath peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments ou modifier la dose de MabCampath afin d'atténuer tout effet indésirable éventuel (voir la rubrique 2, « Des précautions particulières sont requises »).

Des **effets indésirables graves** tels que difficultés à respirer, une inflammation des poumons, un essoufflement extrême, une perte de connaissance, une crise cardiaque, une diminution du taux sanguin de globules rouges et une diminution du nombre de plaquettes sanguines, des infections, un saignement dans le cerveau (hémorragie intracrânienne) ont été décrits avec une issue fatale. Des

maladies causées par un système immunitaire hyperactif, qui attaque votre propre organisme, peuvent entraîner une chute du nombre de globules rouges, de globules blancs et/ou de plaquettes et des troubles neurologiques, et également s'avérer fatales. **Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, avertissez immédiatement votre médecin.**

De plus, des résultats de tests indiquant la présence d'anticorps susceptibles de détruire les globules rouges (test de Coombs) ont été rapportés.

Effets indésirables **très fréquents** (observés chez au moins 1 patient sur 10 au cours des essais cliniques) :

Habituellement, une ou plusieurs de ces réactions sont observées durant la semaine qui suit la mise en œuvre du traitement :

- Fièvre, frissons/tremblements, suées, nausées (envies de vomir), vomissements, tension artérielle basse, diminution du nombre de globules blancs/rouges, infections incluant pneumonie et empoisonnement du sang, irritation et/ou ampoules au niveau de la bouche, diminution du nombre de plaquettes sanguines, fatigue, éruptions cutanées transitoires, démangeaisons, augmentation des lésions rouges de la peau, essoufflement, maux de tête, diarrhée et perte de l'appétit.

Il s'agit généralement de réactions légères à modérées, dont l'intensité diminue ensuite au cours du traitement.

Effets indésirables **fréquents** (observés chez 1 à 10 patients sur 100 au cours des essais cliniques) :

- tension artérielle élevée, accélération ou ralentissement de la fréquence cardiaque, palpitations (sensations que le cœur bat très vite), spasmes au niveau des vaisseaux sanguins
- rougeurs du visage, ecchymoses sur la peau
- modification du goût
- baisse de la sensibilité au toucher
- étourdissements, sensations vertigineuses, évanouissement, frissons ou tremblements, agitation
- inflammation des yeux (ex : conjonctivite)
- fourmillements ou sensation de brûlure au niveau de la peau
- fonction hépatique anormale, constipation, indigestion, flatulence
- inflammation, irritation et/ou sensation de constriction dans les poumons, la gorge et/ou les sinus, diminution de l'apport en oxygène aux organes du corps, toux, toux avec rejets de sang
- saignements abdominaux (par exemple dans l'estomac et l'intestin)
- réactions au point d'injection incluant rougeur, gonflement, douleurs, contusions (bleus) et inflammation
- sensation de malaise général, faiblesse, douleurs dans diverses régions du corps (muscles, dos, thorax, os, articulations, estomac et intestin)
- perte de poids, déshydratation, soif, gonflement de la partie basse des jambes, sensation de changements de la température, faibles taux sanguins en sodium ou calcium
- symptômes grippaux
- abcès, rougeur cutanée ou éruption cutanée allergique, formation de cloques au niveau de la peau
- confusion, anxiété, dépression, insomnie

Effets indésirables **peu fréquents** (observés chez 1 à 10 patients sur 1000 au cours des essais cliniques) :

- des troubles de la moelle osseuse
- des troubles cardiaques (arrêt du cœur, crise cardiaque, insuffisance cardiaque, fréquence cardiaque irrégulière)
- des troubles sanguins (coagulation anormale, protéines réduites, faible taux de potassium)
- sucre élevé dans le sang, aggravation d'un diabète

- des saignements et une inflammation des gencives, des cloques sur la langue, des saignements de nez
- la présence de fluides dans les poumons, des difficultés à respirer, des sons rauques à la respiration, le nez qui coule, des effets anormaux au niveau des poumons, des troubles des ganglions lymphatiques
- une nervosité, des pensées anormales
- un gonflement autour des yeux
- des tintements dans les oreilles, une surdité
- des hoquets, éructation
- un enrrouement
- des anomalies de la fonction rénale
- une paralysie de l'intestin grêle
- une impuissance
- un déséquilibre, une augmentation du tonus musculaire
- une augmentation anormale ou une altération de la sensibilité au toucher
- des sensations/sentiments ou mouvements anormaux
- des douleurs à la miction, une diminution du volume des urines, une augmentation de la fréquence des mictions, du sang dans les urines, une incontinence
- un syndrome de lyse tumorale (un trouble métabolique qui peut démarrer par des douleurs dans le côté et du sang dans les urines)

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER MABCAMPATH ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser MabCampath après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (de 2°C à 8°C)

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

MabCampath doit être utilisé dans les 8 heures suivant la dilution. Pendant cette période, la solution peut être stockée entre 15°C et 30°C ou réfrigérée.

Ne pas utiliser MabCampath si vous remarquez des signes de décoloration ou des particules avant l'administration.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient MabCampath

La substance **active** est l'alemtuzumab.

1 ml contient 30 mg d'alemtuzumab.

Chaque flacon renferme 30 mg d'alemtuzumab.

Les **autres** composants sont l'édétate de sodium, le polysorbate 80, le chlorure de potassium, le phosphate de potassium dihydrogéné, le chlorure de sodium, le phosphate de sodium dibasique et l'eau pour injection.

Qu'est-ce que MabCampath et contenu de l'emballage extérieur

MabCampath est une solution à diluer pour perfusion, contenue dans un flacon en verre.

Chaque carton de MabCampath contient 3 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas

Fabricant

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Royaume-Uni

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**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./Sfmi: + 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

La version la plus récente de cette notice a été approuvée en

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Au cours de la première semaine de traitement, 3 mg de MabCampath sont administrés au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3, en fonction de la tolérance. MabCampath sera ensuite administré à 30 mg 3 fois par semaine, un jour sur deux, sur une période de douze semaines au maximum.

Avant l'administration, il convient d'inspecter le contenu du flacon pour s'assurer qu'aucune particule ni décoloration n'est présente. Si des particules sont identifiées ou si la solution est colorée le flacon ne doit pas être utilisé.

MabCampath ne contient pas de conservateurs, il est donc recommandé d'effectuer la préparation de MabCampath en solution pour perfusion en appliquant des techniques aseptiques, et de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution à condition d'avoir conservé la préparation à l'abri de la lumière. La quantité requise du contenu du flacon doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9% ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5%. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution. On devra veiller à préserver la stérilité de la solution préparée, notamment en raison du fait qu'elle ne renferme aucun agent de conservation antimicrobien.

Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion.

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MabCampath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure du flacon ou de tout autre déversement accidentel.

Les femmes enceintes ou celles qui essayent de le devenir ne doivent pas manipuler MabCampath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.