

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

MabCampath 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg/ml alemtuzumab milliliterenként.

30 mg alemtuzumab ampullánként.

Az alemtuzumab genetikailag módosított, humanizált IgG1 kappa monoklonális antitest, amely a 21-28 kD lymphocita sejtfelszíni glikoproteinjére (CD52) specifikus. Az antitestet tápközegben tenyésztett emlőssejt (kínai hörcsög petefészek) szuszpenziós sejt kultúrában termelik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, enyhén sárgás koncentrátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MabCampath krónikus B-sejtes lymphocytás leukaemia (B-CLL) kezelésére javallott azoknál a betegeknél, akik számára a fludarabin kombinációs kemoterápia nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MabCampath onkoterápiában járatos orvos felügyelete mellett alkalmazandó.

Adagolás

A kezelés első hetében a MabCampath-ot emelkedő dózisokban kell adagolni: 3 mg az 1. napon, 10 mg a 2. napon és 30 mg a 3. napon, feltéve, hogy a beteg mindegyik dózist jól tolerálja. Ezt követően az ajánlott dózis 30 mg hetente 3-szor, másnaponta alkalmazva, legfeljebb 12 héten át.

A legtöbb beteg esetében a 30 mg-ra történő dózis-eszkaláció 3-7 nap alatt valósítható meg. Mindazonáltal, ha akut, közepesen súlyostól súlyosig terjedő mellékhatások (pl. hypotensio, borzongás, láz, légszomj, hidegrázás, bőrkiütések és bronchospasmus (ezek közül néhány a citokin felszabadulás következménye lehet)) jelentkeznek akár a 3 mg-os, akár a 10 mg-os dózisszinten, e dóziseket a további dózis-eszkalációt megelőzően naponta ismételni kell mindaddig, amíg a beteg jól nem tolerálja azokat (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartamának medián értéke első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél 11,7 hét, előzetesen már kezelt betegeknél pedig 9,0 hét volt.

Amennyiben a betegnél a komplett válasz összes laboratóriumi és klinikai kritériuma teljesül, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni és a beteget monitorozni kell. Ha a beteg állapota javul (pl. részleges válasz alakul ki vagy a betegség stabilizálódik) és ezt követően 4 hetes vagy hosszabb időtartamú egyensúlyi állapot mellett nem következik be további javulás, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni és a beteget monitorozni kell. A betegség progressziójára utaló bizonyíték esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Premedikáció

A betegeket minden MabCampath infúzió beadása előtt, a dózis eszkaláció során, valamint azt követően amikor klinikailag indokolt, 30-60 perccel a kezelést megelőzően per os vagy intravénás szteroid, megfelelő antihisztamin és analgetikum premedikációban kell részesíteni (lásd 4.4 pont).

Profilaktikus antibiotikumok

A kezelés alatt és a kezelést követően rutinszerűen antibiotikumokat és antivirális készítményeket kell adni minden betegnek (lásd 4.4 pont).

Dózis-módosítási irányelvek

A MabCampath hatásmechanizmusa miatt súlyos lymphopenia esetén nem ajánlott a dózis módosítása.

Súlyos fertőzés vagy súlyos hematológiai toxicitás esetén a MabCampath kezelést fel kell függeszteni mindaddig, amíg a beteg állapota nem rendeződik. A MabCampath kezelés felfüggesztése ajánlott azon betegek esetében, akiknél a thrombocytaszám $< 25\,000/\mu\text{l}$, vagy az abszolút neutrophilszám (ANC) $< 250/\mu\text{l}$ szintre esik. A MabCampath kezelés újrakezsdhető, ha a beteg állapota a fertőzést, ill. a toxicitást követően rendeződött. A MabCampath kezelést végérvényesen abba kell hagyni, ha autoimmun anaemia vagy autoimmun thrombocytopenia jelentkezik. Az alábbi táblázat ismerteti a kezelés során bekövetkező hematológiai toxicitást követő dózismódosítás esetén ajánlott eljárást:

Hematológiai értékek	Dózis-módosítás*
Abszolút neutrophil-szám (ANC) < 250/μl és/vagy vérlemezkeszám < 25 000/μl	
Első előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 30 mg-mal, ha az ANC > 500/μl és a vérlemezkeszám >50 000/μl
Második előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 10 mg-mal, ha az ANC > 500/μl és a vérlemezkeszám >50 000/μl
Harmadik előfordulás	A MabCampath terápia abbahagyása.
A kiindulási érték >50%-os csökkenése azoknál a betegeknél, akiknél a terápia megkezdésekor az ANC kiindulási értéke < 250/μl és/vagy vérlemezkeszám kiindulási értéke < 25 000/μl	
Első előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 30 mg-mal a kiindulási értékhez való visszatérés után
Második előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 10 mg-mal a kiindulási értékhez való visszatérés után
Harmadik előfordulás	A MabCampath terápia abbahagyása

* Ha a két adagolás közötti időközönbség ≥ 7 nap, a MabCampath terápiát 3 mg-mal kezdje újra, emelje 10 mg-ra, majd később 30 mg-ra a tolerálhatóság függvényében.

Speciális betegpopulációk

Idősek (65 év felettiek)

Az adagolási ajánlások a felnőttek esetében fent megadottakkal azonosak. A betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek vizsgálatokat.

Gyermekepopuláció

A MabCampath biztonságosságát és hatásosságát 17 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A MabCampath oldatot a 6.6 pontban megadott utasítások szerint kell elkészíteni. Minden dózist körülbelül 2 órán át tartó intravénás infúzióban kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- Az alemtuzumabbal, egérfélékből származó fehérjékkel, ill. a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, szisztémás fertőzések;
- HIV fertőzés;
- aktív második malignus betegség(ek);
- terhesség.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezdeti dóziseszkaláció során esetlegesen előforduló akut mellékhatások - amelyek közül néhány lehet a citokin felszabadulás következménye - közé tartozik a hypotensio, hidegrázás/borzongás, láz, légszomj és a bőrkiütések. A további reakciók a következők lehetnek: hányinger, urticaria, hányás, fáradtság, dyspnoe, fejfájás, pruritus, hasmenés és bronchospasmus. Az infúziós reakciók gyakorisága a terápia első hetében volt a legmagasabb, a második és harmadik hét során pedig csökkent mind az első vonalbeli, mind az előzetes MabCampath-kezelést kapó betegeknél.

Ha ezek az események közepes súlyosságúak vagy súlyosak, a dozírozásnak azonos szinten kell folytatódnia minden dózis eszkalációt megelőzően, megfelelő premedikációt alkalmazva, mindaddig, amíg az adott dózisok jól tolerálhatóakká nem válnak. Ha a kezelés felfüggesztése 7 napnál tovább tartott, a MabCampath terápia újrakezdését fokozatos dózis eszkalációval kell végezni.

Átmeneti hypotensio előfordult MabCampath kezelésben részesülő betegek körében. Óvatosság szükséges ischaemiás szívbetegség, ill. angina fennállása, és/vagy antihipertenzív kezelés esetén. Myocardialis infarctust és szívmegállást figyeltek meg e betegpopulációban a MabCampath infúzió alkalmazásával összefüggésben.

Mérlegelni kell a szív működés értékelésének és folyamatos megfigyelésének (pl. EKG, pulzusszám és testsúly) szükségességét olyan betegek esetén, akiket korábban potenciálisan cardiotoxicus szerekkel kezeltek.

Ajánlott, hogy a betegek minden MabCampath infúzió beadása előtt, a dózis eszkaláció során, valamint ha klinikailag indokolt, 30-60 perccel a kezelést megelőzően per os vagy intravénás szteroid premedikációban részesüljenek. Amennyiben a dózis eszkaláció megtörtént, a szteroidok alkalmazása szükség szerint beszüntethető. Ezen felül per os antihisztamin, pl. 50 mg difenhidramin és analgetikum, pl. 500 mg paracetamol adható. Abban az esetben, ha továbbra is fennállnak az akut infúziós reakciók, az infúzió alkalmazásának időtartama 8 órára is emelhető a MabCampath oldatos infúzió elkészítésének időpontjától számítva.

Jelentős mértékű lymphocytaszám-csökkenés, amely a MabCampath várható farmakológiai hatása, elkerülhetetlenül bekövetkezik, és időtartama elhúzódó lehet. A CD4 és CD8 T-sejtszám a kezelés 8.-12. hetétől kezd emelkedni, majd a regeneráció a kezelés befejeztét követően hónapokon át folytatódik. A MabCampath-ot első vonalbeli terápiaként kapó betegeknél a ≥ 200 sejt/ μ l CD4+ szám elérése a kezelést követően 6 hónappal következett be, mindazonáltal a kezelés után 2 hónappal a mediánérték 183 sejt/ μ l volt. A MabCampath-ot kapó, előzetesen már kezelt betegeknél a 200 sejt/ μ l-es szint elérésének medián ideje 2 hónap az utolsó MabCampath infúzió beadásától számítva, de a kezelés előttit megközelítő szint elérése több mint 12 hónapot is igénybe vehet. Ez a betegeket opportunista fertőzések kialakulására hajlamossíthatja. Nagyon ajánlott az infekció-profilaxis alkalmazása (pl. heti 3 alkalommal napi 2-szer 1 trimetoprim/szulfametoxazol tablettá bevétele vagy más profilaktikus kezelés *Pneumocystis jiroveci* tüdőgyulladás (PCP) ellen, továbbá hatékony per os herpes ellenes hatóanyag, pl. napi 2-szer 250 mg famciklovir szedése) a terápia során és a MabCampath kezelés befejezését követően legalább 2 hónapig, vagy amíg a CD4+ sejtszám újból el nem éri a 200 sejt/ μ l-t vagy ennél magasabb szintet, attól függően, hogy melyik következik be később.

Többféle kemoterápiás vagy biológiai hatóanyaggal történő kezelés után fennállhat a fertőzéssel kapcsolatos komplikációk fokozott kockázatának lehetősége.

A Transzfúzióhoz kapcsolódó graft-versus-host betegség (TAGVHD) lehetősége miatt ajánlott, hogy a korábban MabCampath-tal kezelt betegek besugárzott vérkészítményeket kapjanak.

Az aszimptomatikus, laboratóriumi pozitív Cytomegalovírus (CMV) viraemia nem szükségszerűen tekintendő a terápia félbeszakítását igénylő súlyos fertőzésnek. A MabCampath-kezelés során és a kezelés befejezését követően legalább 2 hónapon át a tüneteket okozó CMV fertőzést klinikailag folyamatosan vizsgálni kell.

Átmeneti, 3. vagy 4. fokú neutropenia nagyon gyakran fordul elő 5-8 héttel a kezelés kezdetét követően. Átmeneti, 3. vagy 4. fokú thrombocytopenia nagyon gyakran fordul elő a kezelés első 2 hetében, majd a betegek többsége esetében javulni kezd. Ezek következtében a betegek hematológiai monitorozása javallott. Amennyiben súlyos hematológiai toxicitás alakul ki, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a beteg állapota nem rendeződik. A kezelés a hematológiai toxicitás rendeződését követően újrakezdhető (lásd 4.2 pont). A MabCampath kezelést végérvényesen abba kell hagyni, ha autoimmun anaemia vagy autoimmun thrombocytopenia jelentkezik.

A MabCampath kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell a teljes vérképet és thrombocytaszámot, amelyekre gyakrabban kell sort keríteni cytopeniás betegek esetében.

Rutin klinikai gyakorlatként nem javasolt a CD52 expresszió rendszeres és szisztémás monitorozása. Mindazonáltal a kezelés újbóli megindításának mérlegelése esetén célszerű lehet a CD52 expresszió fennállásának megerősítése. A MabCampath-tal kezelt, első vonalbeli terápiában részesülő betegekről rendelkezésre álló adatok alapján a betegség progressziója idején vagy halál időpontjában a CD52 expresszió megszűnését nem figyelték meg.

A betegek allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat mutathatnak a MabCampath-tal és az egérfélékből származó vagy kiméra monoklonális antitestekkel szemben.

Az adagolás során bekövetkező reakció esetére gondoskodni kell a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez szükséges gyógyszerekről, valamint biztosítani kell a sürgősségi ellátáshoz szükséges készenlétet (lásd 4.2 pont).

Férfiak és fogamzóképes nők esetében a MabCampath kezelés alatt, majd az azt követő 6 hónapon át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd a 4.6 és az 5.3 pontot).

Nem végeztek olyan tanulmányokat, amelyek specifikusan vizsgálták volna az életkor hatását a MabCampath diszpozíciójára és toxicitására. Általában az idősebb (65 év feletti) betegek kevésbé tolerálják a citotoxikus terápiát, mint a fiatalabbak. Mivel a CLL gyakrabban fordul elő ebben az idősebb korcsoportban, ezeket a betegeket gondosan kell monitorozni (lásd 4.2 pont). Az első vonalbeli és az előzetesen már kezelt betegeknél végzett vizsgálatok során nem figyeltek meg jelentős különbséget az életkorhoz kapcsolódó biztonságosság és hatásosság tekintetében, az adatbázisok mérete azonban korlátozott.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár a MabCampath-tal nem végeztek formális gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat, a MabCampath esetében nem ismeretesek klinikailag jelentős kölsönhatások más gyógyszerekkel. Mivel a MabCampath rekombináns humanizált protein, P450 által mediált gyógyszerkölsönhatások nem várhatók. Mindazonáltal ajánlott, hogy a MabCampath alkalmazására ne kerüljön sor más kemoterápiás kezeléshez viszonyított 3 héten belül.

Bár nem tanulmányozták a problémát, de ajánlott, hogy a betegeknek a MabCampath terápiát követő legalább 12 hónapon belül ne adjanak élő vírust tartalmazó vakcinát. A primer vagy anamnesztikus humorális válasz generálására való képességet egyetlen vakcina esetében sem tanulmányozták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A MabCampath ellenjavallott terhességben. Ismeretes, hogy a humán IgG átjut a placenta gáton. A MabCampath szintén átjuthat a placenta gáton, és ennek következtében potenciálisan foetalis B- és T-sejtes lymphocytá depléciót okozhat. A MabCampath-tal nem végeztek állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokat. Nem ismeretes, hogy a MabCampath okozhat-e magzati károsodást, ha terhes nők esetében alkalmazzák.

Férfiaknak és fogamzóképes nőknek a MabCampath terápia alatt és azt követően 6 hónapon át hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a MabCampath kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Amennyiben kezelés szükséges, a szoptatást fel kell függeszteni a MabCampath kezelés alatt és az azt követő legalább 4 hétben.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre olyan célzott vizsgálatok amelyek a MabCampath termékenységre gyakorolt hatását értékelik. Nem ismert, hogy a MabCampath befolyásolhatja-e a humán reprodukív képességet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal óvatosságra van szükség, mert konfúziót és álmodást jelentettek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi táblázatokban a mellékhatások a MedDRA szervrendszer kategóriák (MedDRA SOC-ok) szerinti beosztásban szerepelnek. A gyakoriságok klinikai vizsgálati adatokon alapulnak. Bizonyos reakció és szinonimái, valamint az azzal összefüggő állapotok leírására a legmegfelelőbb MedDRA kifejezés került alkalmazásra.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). A vizsgált populáció mérete miatt nem állnak rendelkezésre ritkábban előforduló hatásokra vonatkozó adatok; n=147 az első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél, és n=149 az előzetesen már kezelt betegeknél.

A MabCampath leggyakoribb mellékhatásai: infúziós reakciók (láz, hidegrázás, hypotonia, csalánkiütés, hányinger, kiütés, tachycardia, dyspnoe), cytopeniák (neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anaemia), fertőzések (CMV viraemia, CMV fertőzés, más fertőzések), gastrointestinalis tünetek (hányinger, hányás, hasfájás) és neurológiai tünetek (insomnia, szorongás). A leggyakoribb súlyos mellékhatások a cytopeniák, az infúziós reakciók és az immunszuppresszió/fertőzések.

Nemkívánatos hatások első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél

Az első vonalbeli B-CLL betegek biztonságossági adatai egy randomizált, kontrolllos, a dózis eszkaláció idejével együtt összesen maximum 12 héten át, hetente háromszor, intravénásan beadott 30 mg MabCampath monoterápiával végzett vizsgálatba bevont 147 betegnél tapasztalt mellékhatásokon alapultak. Az első vonalbeli kezelést kapott betegeknél körülbelül 97%-a tapasztalt

káros mellékhatásokat; az első vonalbeli betegeknél leggyakrabban jelentett reakciók általában a terápia első hetében jelentkeztek.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a kezelés során vagy a MabCampath-kezelés befejezését követő 30 napon belül megfigyelt mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Cytomegalovirus viraemia Cytomegalovirus fertőzés	Tüdőgyulladás Hörghurut Pharyngitis Orális candidiasis	Sepsis Staphylococcus bacteriaemia Tuberculosis Bronchopneumonia Herpes ophthalmicus Beta haemolysáló streptococcus fertőzés Candidiasis Genitalis candidiasis Húgyúti fertőzés Cystitis Tineás fertőzés a testen Nasopharyngitis Rinitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Lázás neutropenia Neutropenia Leukopenia Thrombocytopenia Anaemia	Agranulocytosis Lymphopenia Lymphadenopathia Epistaxis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxiás reakció Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-csökkenés	Tumorlysis-szindróma Hyperglykaemia Csökkent összfehérje Anorexia
Pszichiátriai kórképek		Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ájulás Szédülés Tremor Paraesthesia Hypaesthesia Fejfájás	Vertigo
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Cianózis Bradycardia Tachycardia Sinus tachycardia	Szív-megállás Myocardialis infarctus Angina pectoris Pitvarfibrilláció Supraventricularis arrhythmia Sinus bradycardia Supraventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	Hypertonia	Orthostaticus hypotonia Hőhullám Bőrpír

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Bronchospasmus Dyspnoe	Hypoxia Pleurális folyadékgyülem Dysphonia Rhinorrhoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás Hasfájás	Ileus Szájüregi diszkomfort Gyomor diszkomfort Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Csalánkiütés Kiütés	Allergiás dermatitis Pruritus Hyperhydrosis Erythema	Pruritikus bőrkiütés Makuláris bőrkiütés Erythemás bőrkiütés Dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia Izom- és csontrendszeri fájdalom Hátfájdalom	Csontfájdalom Arthralgia Izom- és csontrendszeri mellkasi fájdalom Izomgörcsök
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Csökkent vizelettermelés Dysuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Borzongás	Fáradtság Asthenia	Nyálkahártya-gyulladás Erythema az infúzió helyén Lokalizált ödéma Ödéma az infúzió helyén Rossz közérzet

Akut infúziós reakciókat jelentettek, köztük az alábbiakkal: a láz, hidegrázás, hányinger, hányás, hypotensio, fáradtság, kiütés, csalánkiütés, dyspnoe, fejfájás, viszkettség, és hasmenés. Ezeknek a reakcióknak a többsége enyhe vagy közepes súlyosságú. Az akut infúziós reakciók általában a terápia első hetében jelentkeznek, és utána jelentősen lecsökkennek. A 3-4-es fokozatú infúziós reakciók általában nem gyakoriak a terápia első hete után.

Mellékhatások előzetesen már kezelt betegeknél

Az előzetesen már kezelt B-CLL betegek biztonságossági adatai az egykaros MabCampath vizsgálatokba (1., 2., és 3. vizsgálat) bevont 149 beteg adatain alapulnak. A korábban kezelt betegeknél több mint 80%-ánál várható mellékhatások fellépése; a leggyakrabban jelentett reakciók általában a terápia első hetében fordulnak elő.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Sepsis Tüdőgyulladás Herpes simplex	Cytomegalovírus fertőzés Pneumocystis jiroveci fertőzés Pneumonitis Gombás fertőzés Candidiasis Herpes zoster Tályog Húgyúti fertőzés Sinusitis Hörghurut Felső légúti fertőzés Pharyngitis Fertőzés	Bakteriális fertőzés Vírusfertőzés Gombás dermatitis Laryngitis Rhinitis Onychomycosis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Lymphomaszerű kórkép
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Granulocytopenia Thrombocytopenia Anaemia	Lázás neutropenia Pancytopenia Leukopenia Lymphopenia Purpura	Csontvelő-aplasia Disszeminált intravasculáris coagulatio Haemolytikus anaemia, csökkent haptoglobinszint Csontvelő-depresszió Epistaxis Ínyvérzés A haematológiai vizsgálatok kóros eredménye
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Allergiás reakció Súlyos anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	Hyponatraemia Hypocalcaemia Testtömeg-csökkenés Dehydratio Szomjúságérzet	Hypokalaemia Súlyos diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek		Zavartság Szorongás Depresszió Álmosság Insomnia	Depersonalisatio Személyiségzavar Kóros gondolkodás Impotencia Idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Vertigo Szédülés Tremor Paraesthesia Hypoesthesia Hyperkinézia Az ízlelés elvesztése	Ájulás Szokatlan testtartás Dystonia Hyperaesthesia Neuropátia Ízlelés romlása

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis	Endophthalmitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Süketség Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio Tachycardia	Szívmegállás Myocardialis infarctus Pitvarfibrillatio Supraventricularis tachycardia Arrhythmia Bradycardia Kóros EKG
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	Hypertonia Vasospasmus Bőrpír	Perifériás ischaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Hypoxia Haemoptysis Bronchospasmus Köhögés	Stridor Torok szorító érzése Pulmonalis infiltratio Pleurális folyadékgyülem Csökkent légzészhangok Légzőszervi betegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hányinger Hasmenés	Gastrointestinalis vérzés Stomatitis ulcerosa Stomatitis Hasfájás Diszpepszia Székrekedés Flatulentia	Gastroenteritis Nyelvfekélyesedés Gingivitis Csuklás Bőfögés Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Kóros májfunkció	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus Urticaria Bőrkiütés Hyperhidrosis	Bullosus eruptiók Erythemás bőrkiütések	Maculo-papulosus bőrkiütés Bőrbetegség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia Myalgia Csontfájdalom Hátfájdalom	Lábfájdalom Hypertonia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Haematuria Vizelet inkontinencia Csökkent vizeletáramlás Polyuria Kóros vesefunkció

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Borzongás Láz Fáradtságérzet	Mellkasi fájdalom Influenzaszerű tünetek Mucositis Szájödéma Ödéma Asthenia Rossz közérzet Hőmérsékletváltozás érzése Reakció az infúzió helyén Fájdalom	Tüdőödéma Perifériás ödéma Periorbitalis ödéma Nyálkahártya- kifekélyesedés Véraláfutás az infúzió helyén Dermatitisz az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén

A posztmarketing felmérés során megfigyelt mellékhatások

Infúziós reakciók: Súlyos és néha halálos reakciók, köztük bronchospasmust, hypoxiát, ájulást, pulmonalis infiltrációt, akut respiratorikus distress szindrómát (ARDS), légzésleállást, myocardialis infarctust, arrhythmiákat, akut szívelégtelenséget és szívmegállást figyeltek meg. MabCampath adása után jelentettek súlyos anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciót, ideértve az anaphylaxiás shock és az angioedema előfordulását is. E tünetek csökkenthetők, vagy el is kerülhetők premedikáció és dózis eszkaláció alkalmazásával (lásd 4.4 pont).

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések: Súlyos és esetenként halálos kimenetelű vírusfertőzések (pl. adenovírus, parainfluenza, hepatitis B, progresszív multifocalis leukoencephalopathia [PML]), bakteriális fertőzések (köztük tuberculosis és atipikus mycobacteriosisok, nocardiosis), protozoon- (pl. toxoplasma gondii), valamint gombafertőzések (azaz például rhinocerebrális mucormycosis) - közöttük reaktiválódott látens fertőzések - fordultak elő a posztmarketing felmérés időszakában. Az ajánlott infekcióprofilaxis hatékonynak mutatkozik a PCP és a herpes fertőzések kockázatának csökkentésében (lásd 4.4 pont).

Leírtak EBV-hez kapcsolódó lymphoproliferatív kórképeket, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: súlyos vérzéses reakciókat jelentettek.

Immunrendszeri betegségek és tünetek: súlyos és gyakran halálos autoimmun jelenségeket, azaz például autoimmun haemolyticus anaemiát, autoimmun thrombocytopeniát, aplasticus anaemiát, Guillain-Barré-szindrómát és annak krónikus formáját, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathiát írtak le. Pozitív Coombs-tesztet is megfigyeltek. Halálos kimenetelű Transzfúzióhoz Kapcsolódó graft-versus-host betegséget (TAGVHD) is leírtak.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: leírtak halálos kimenetelű tumor lízis szindrómát.

Idegrendszeri betegségek és tünetek: halálos kimenetelű intracraniális haemorrhagia fordult elő thrombocytopeniás betegekben.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: korábban potenciálisan cardiotoxicus szerekkel kezelt betegeknél számoltak be pangásos szívelégtelenségről, cardiomyopathiáról és csökkent ejekciós frációról.

4.9 Túlادagolás

A betegek ismételt adott egyszeri dózisokban 240 mg-ig terjedő mennyiségű MabCampath-ot kaptak. A 3., ill. 4. súlyossági fokú mellékhatások, mint a láz, a hypotensio és az anaemia gyakorisága e betegek esetében nagyobb lehet. A MabCampath-nak nincs ismert, specifikus antidotuma. A kezelés a MabCampath alkalmazásának leállításából és szupportív kezelésből áll.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC04.

Az alemtuzumab genetikailag módosított, humanizált IgG1 kappa monoklonális antitest, amely a 21-28 kD lymphocita sejt felszíni glikoproteinjére (CD52) specifikus, és amely elsősorban a normális és a malignus perifériás B- és T-vérsejtek felszínén expresszálódik. Az alemtuzumabot egy IgG2a patkány monoklonális antitestből származó, hat komplementaritás-meghatározó régió humán IgG1 immunoglobulin molekulába történő beillesztésével hozták létre.

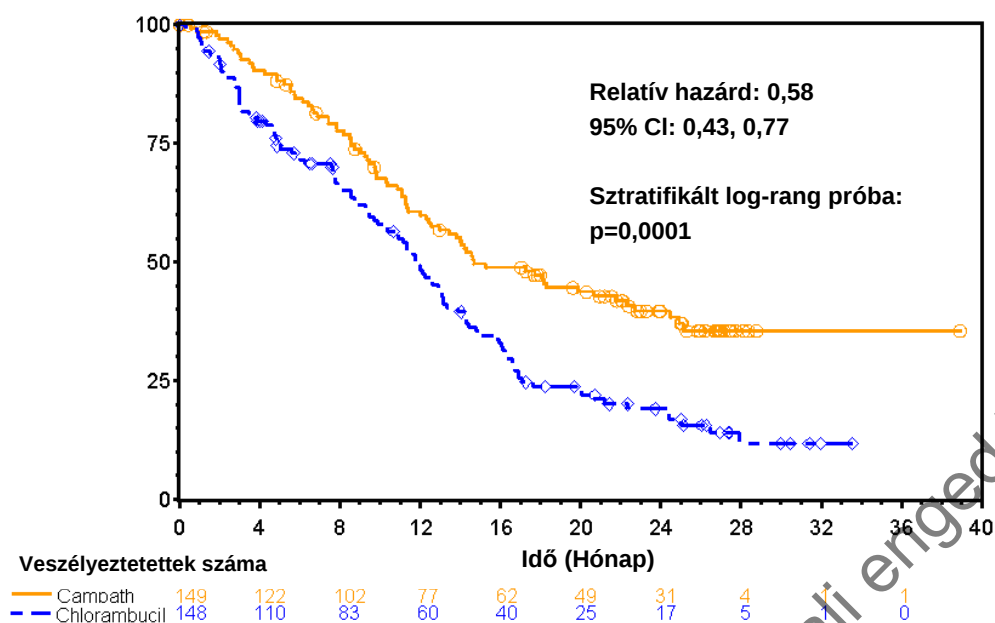
Az alemtuzumab a nagymértékben expresszált, nem-moduláló, és lényegében az összes B- és T-lymphocita, valamint a monocyták, a thymocyták és a macrophagok felszínén jelenlévő antigén CD52-höz történő kötődés révén lymphocita-lyst okoz. Az antitest a lymphocita-lyst komplement fixáció és antitestfüggő, sejt által mediált cytotoxicitás útján idézi elő. Az antigént a granulocyták kis százalékán (< 5%) mutatták ki, míg az erythrocyták, ill. a vérfelvezők felszínén nincs jelen. Az alemtuzumab nem károsítja a hematopoetikus őssejteket, illetve a progenitor sejteket.

Első vonalbeli kezelésben részesülő B-CLL betegek

A MabCampath biztonságossága és hatásossága egy első vonalbeli (korábban még nem kezelt) I.-IV. Rai-stádiumú, kezelésre szoruló B-CLL betegekkel végzett, 3. fázisú, nyílt, randomizált komparatív vizsgálatban került kiértékelésre (4. vizsgálat). Az elsődleges végpontot jelentő progressziómentes túléléssel (PFS) mérve a MabCampath felülmúlta a klórambucilt (lásd: 1. ábra).

1. ábra: Progressziómentes túlélés az első vonalbeli vizsgálatban (kezelési csoportonként)

Becsült valószínűség



A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes válasz (CR) és az összesített válasz (CR vagy részleges válasz) mértéke az 1996-os NCIWG kritériumok használatával, a válasz időtartama, az alternatív kezelésig eltelt idő, és a két terápiás kar biztonságossága.

Első vonalbeli betegpopuláció és eredmények összefoglalása

	A válaszarány és időtartam független áttekintése		
	MabCampath n=149	Klórambucil n=148	P-érték
Életkor medián érték (Év)	59	60	Nem értelmezhető
Rai III./IV. stádiumú betegség	33,6%	33,1%	Nem értelmezhető
Összesített válasz mértéke	83,2%	55,4%	<0,0001*
Teljes válasz	24,2%	2,0%	<0,0001*
Minimális reziduális betegség negatív****	7,4%	0,0%	0,0008*
Részleges válasz	59,1%	53,4%	Nem értelmezhető
A válasz időtartama**, CR vagy PR (Hónap)	N=124 16,2	N=82 12,7	Nem értelmezhető
Kaplan-Meier medián érték (95% Konfidencia intervallum)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Alternatív kezelésig eltelt idő (Hónap)	23,3	14,7	0,0001***
Kaplan-Meier medián érték (95% Konfidencia intervallum)	(20,7, 31,0)	(12,6, 16,8)	

*Pearson-féle khí-négyzet teszt vagy Exact teszt

** A legjobb válasz időtartama

*** Rai csoportonként sztratifikált log-rang teszt (I.-II. stádium vs. III.-IV. stádium)

**** 4-színű áramlással

Első vonalbeli kezelésben részesülő, B-CLL betegek citogenetikai analízisei:

A B-CLL citogenetikai profilja egyre inkább arról ismert, hogy fontos prognosztikai információkat nyújt, és előre jelezheti a bizonyos terápiákra történő választ. Azoknál az első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél (n=282), akiknél a 4. vizsgálatban kiindulási citogenetikai (FISH) adatok álltak rendelkezésre, 82%-uknál detektáltak kromoszóma aberrációkat, míg normál kariotípust 18%-nál mutattak ki. A kromoszóma aberrációkat a Döhner hierarchikus modell szerint kategorizálták. A vagy MabCampath-tal vagy klórambucillal kezelt első vonalbeli kezelést kapó betegeknél 21 esetben fordult elő 17 p deléció, 54 betegnél 11 q deléció, 34 betegnél 12-es triszómia, 51 betegnél normál kariotípus és 67 betegnél kizárólagos 13q deléció.

Az összesített válasz mértéke bármelyik 11 q delécióval (87% vs. 29%; $p < 0,0001$) vagy kizárólagos 13 q delécióval (91% vs. 62%; $p = 0,0087$) rendelkező MabCampath-tal kezelt betegnél felülmulta a klórambucillal kezeltet. A MabCampath-tal kezelt, 17 p delécióval rendelkező betegeknél kedvezőbb tendenciájú összesített válaszarányt (ORR) figyeltek meg (64% vs. 20%; $p = 0,0805$). A teljes remisszió szintén magasabb volt a MabCampath-tal kezelt, kizárólagos 13 q deléciós betegeknél (27% vs. 0%; $p = 0,0009$). A progressziómentes túlélés medián értéke nagyobb volt a MabCampath-tal kezelt, kizárólagos 13 q deléciós betegeknél (24,4 vs. 13,0 hónap; $p = 0,0170$ Rai stádiumként sztratifikálva). A 17 p deléciós, 12-es triszómiás és normál kariotípusú betegeknél kedvezőbb progressziómentes túlélésre utaló tendenciát figyeltek meg, amely a kis mintaméret miatt nem érte el a szignifikanciát.

CMV kiértékelés PCR-rel:

A randomizált, kontrollos vizsgálatban résztvevő első vonalbeli kezelést kapó betegek közül (4. vizsgálat) a MabCampath karon levő betegeknél hetente CMV vizsgálatot végeztek egy PCR-assay (polimeráz láncreakció) alkalmazásával, a kezelés kezdetétől a befejezéséig, valamint a terápiát követő első két hónapban 2 hetente. Ebben a vizsgálatban a MabCampath-tal kezelt betegeknél 77/147 (52,4%) esetben jelentettek kizárólag PCR pozitív aszimptomatikus CMV-t; szimptomatikus CMV-fertőzést kevésbé gyakran, 23/147 (16%) MabCampath-tal kezelt betegnél jelentettek. A MabCampath karon a PCR pozitív aszimptomatikus CMV-vel rendelkező betegek közül 36/77 (46,8%) vírusellenes terápiát kapott, és ezek közül a betegek közül 47/77 (61%) esetében félbeszakították a MabCampath terápiát. A MabCampath-kezelés során a PCR pozitív aszimptomatikus CMV, vagy a PCR pozitív szimptomatikus CMV-fertőzés jelenlétének nem volt mérhető hatása a progressziómentes túlélésre (PFS).

Előzetesen kezelt B-CLL betegek:

A MabCampath hatásosságának meghatározása az általános terápiás válaszadási és a túlélési arányon alapul. Három nem kontrollos B-sejtes CLL (B-CLL) vizsgálatból rendelkezésre álló adatokat az alábbi táblázat összegzi:

Hatásossági paraméterek	1. vizsgálat	2. vizsgálat	3. vizsgálat
Betegszám	93	32	24
Diagnosztikai csoport	Alkiláló hatóanyaggal kezelt és fludarabinra nem reagáló B-CLL betegek	Hagyományos kemoterápiás kezelésre nem reagáló vagy a kezelést követően relapsust mutató B-CLL betegek	Fludarabin kezelésre nem reagáló, vagy a kezelést követően relapsust mutató B-CLL betegek (plusz egy PLL beteg)
Medián életkor (év)	66	57	62
A betegség jellemzői (%)			
Rai stádium III/IV	76	72	71
B Tünetek	42	31	21
Korábbi terápiák (%)			
Alkiláló hatóanyagok	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Korábbi kezelési rezsimek száma (től-ig)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Kezdeti adagolási rend	Fokozatos dózis-eszkaláció 3-tól 10-30 mg-ig	Fokozatos eszkaláció 10-től 30 mg-ig	Fokozatos eszkaláció 10-től 30 mg-ig
Befejező adagolási rend	30 mg iv., hetente 3 x	30 mg iv., hetente 3 x	30 mg iv., hetente 3 x
Összesített terápiás válaszarány (%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
(95% konfidencia intervallum)	2	0	0
Komplett terápiás válasz	31	21	29
Részleges terápiás válasz			
A terápiás válasz medián időtartama (hónap)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
(95%-os konfidencia intervallum)			
A terápiás válasz kialakulásáig eltelt medián időtartam (hónap)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
(95%-os konfidencia intervallum)			
Progressziómentes túlélési idő (hónap)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
(95%-os konfidencia intervallum)			
Túlélés (hónap): (95%-os konfidencia intervallum)			
Összes beteg	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Reszponderek	33 (26-NEE)	44 (28-NEE)	36 (19-NEE)

NEE = nincs elért érték

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai jellemzőket MabCampath kezelésben addig nem részesült, B-sejtes krónikus lymphocytás leukémiában (B-CLL) szenvedő betegeken vizsgálták, akik nem reagáltak a purinanalógokkal végzett előző terápiára. A MabCampath-ot 2 órás intravénás infúzióban adták az ajánlott adagolási rend szerint, 3 mg-al kezdve és a dózist 30 mg-ig emelve, hetente 3-szor, 12 hétig terjedően. A MabCampath farmakokinetikája a 2 kompartmentes modellt követi, és nem-lineáris eliminációs kinetikával írható le. Az utolsó 30 mg-os dózist követően a medián megoszlási volumen steady state állapotban 0,15 l/kg volt (0,1-0,4 l/kg közötti tartományban), jelezve, hogy a disztribúció elsősorban az extracelluláris folyadéktérben és a plazma kompartmentekben történt. Ismételt dózisok esetén a csökkent receptor által közvetített clearance (pl. a CD52 receptorok számának csökkenése a

periférián) miatt a szisztémás clearance csökkent. Ismételt dózisú adagolás és az ennek következtében létrejövő plazmakoncentráció akkumuláció mellett az eliminációs ráta megközelítette a nulladrendű kinetikát. Mint ilyen, a féléletidő 8 óra (2-32 órás tartomány) volt az első 30 mg-os dózis után és 6 nap (1-14 napos tartomány) az utolsó 30 mg dózist követően. A steady state koncentrációk kb. 6 heti adagolást követően alakultak ki. Férfiak és nők esetében nem figyeltek meg nyilvánvaló különbséget a farmakokinetikában, és nem tapasztalták az életkor semmilyen ilyen irányú hatását sem.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az alemtuzumab preklinikai értékelése a cynomolgus majmokra korlátozódott, mert más nem emberszabású fajokban hiányzik a CD52 antigén expresszió.

Ebben a fajban a leggyakoribb kezeléssel összefüggő hatás a lymphocytopenia volt. Az ismételt dózisokkal végzett vizsgálatokban az egyszeri dózisokkal végzett tanulmányokhoz képest a lymphocytáknak a deplécióra gyakorolt enyhe kumulatív hatást észleltek. A lymphocytáknak a depléció az adagolás felfüggesztését követően gyors reverzibilitást mutatott. Harminc napig tartó, napi intravénás vagy subcutan adagolást követően reverzibilis neutropeniát tapasztaltak, amely nem volt kimutatható egyszeri dózisokat vagy 14 napig tartó napi adagolást követően. Csontvelőminták hisztopatológiai vizsgálatának eredményei nem mutattak a kezeléssel összefüggő érdemi változásokat. Egyszeri, 10 mg/kg, ill. 30 mg/kg intravénás dózisok közepesen súlyostól súlyosig terjedő mértékű, dóziszfüggő hypotensiót idéztek elő, amelyet enyhe tachycardia kísért.

A MabCampath Fab kötődését figyelték meg lymphoid szövetekben és a mononukleáris phagocytáknak a rendszerben. Jelentős Fab kötődést figyeltek meg szintén a hím állatok reproduktív szervrendszerében (epididymis, sperma, vesicula seminalis) és a bőrben.

A fenti toxicitási vizsgálatokban semmilyen más eredmény sem nyújtott a klinikai alkalmazással kapcsolatos jelentős, releváns információt.

Semmilyen rövid vagy hosszú időtartamú állatkísérletet sem végeztek a MabCampath-tal a karcinogén és a mutagén potenciál értékelése érdekében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-edetát
Poliszorbát 80
Kálium-klorid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Dinátrium-hidrogén-foszfát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető, másokkal nem.

Egyéb gyógyszerekkel nem áll fenn ismert inkompatibilitás. Ugyanakkor egyéb gyógyszerek nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg azonos intravénás infúziós szerelékben.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan ampulla: 3 év.

Elkészített oldat: A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás hatású konzerválószeret. A MabCampath-ot a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Az oldat 15°C-30°C között, vagy hűtőszekrényben tárolható. Ez akkor fogadható el, ha az oldat elkészítése szigorúan aszeptikus körülmények között, és az oldat tárolása pedig fénytől védett helyen történik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Színtelen I. típusú üvegampulla, amely 3 ml koncentrátumot tartalmaz.

Csomagolás mérete: 3 ampullát tartalmazó kartondoboz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy az ampulla nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, ill. tartalma nem színeződött-e el. Ha szilárd részecskék észlelhetők, vagy a koncentrátum elszíneződött, az ampulla nem használható fel.

A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás hatású konzerválószeret, így ajánlott, hogy a MabCampath intravénás infúzióként történő beadásának előkészítése aszeptikus technika alkalmazásával történjen. Az oldatos infúzióhoz előkészített hígított oldatot az elkészítését követő 8 órán belül be kell adni és fénytől védve kell tárolni. Az ampulla tartalmának szükséges mennyiségét steril, alacsony fehérjekötődésű, nem rostos, 5 µg-os szűrőn keresztül 100 ml 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid infúziós oldathoz vagy 5%-os glükóz infúziós oldathoz kell hozzáadni. Az infúziós zsákot óvatosan fel kell fordítani, hogy az oldat jól összekeveredjen. Különösen vigyázni kell a kész oldat sterilizálásának biztosítására, mivel az nem tartalmaz antimikrobás konzerválószeret.

Egyéb gyógyszerkészítmények nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg, azonos intravénás infúziós szerelékben (lásd 4.5 pont).

A MabCampath oldat felhasználása és elkészítése során óvatosan kell eljárni. Gumikesztyű és védőszemüveg használata ajánlott az ampulla eltörése vagy az oldat más okból történő véletlen kiömlése esetén bekövetkező expozíció elkerülése érdekében. Terhes, vagy gyermeket vállalni szándékozó nők nem dolgozhatnak MabCampath-tal.

A kezeléssel és a megsemmisítéssel kapcsolatos utasításokat követni kell. Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Europe BV.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/01/193/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001/07
Forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2011/07

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

MabCampath 30 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg/ml alemtuzumab milliliterenként.

30 mg alemtuzumab ampullánként.

Az alemtuzumab genetikailag módosított, humanizált IgG1 kappa monoklonális antitest, amely a 21-28 kD lymphocita sejtfelszíni glikoproteinjére (CD52) specifikus. Az antitestet tápközegben tenyésztett emlőssejt (kínai hörcsög petefészkek) szuszpenziós sejt kultúrában termelik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen, enyhén sárgás koncentrátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MabCampath krónikus B-sejtes lymphocytás leukaemia (B-CLL) kezelésére javallott azoknál a betegeknél, akik számára a fludarabin kombinációs kemoterápia nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MabCampath onkoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazandó.

Adagolás

A kezelés első hetében a MabCampath-ot emelkedő dózisokban kell adagolni: 3 mg az 1. napon, 10 mg a 2. napon és 30 mg a 3. napon, feltéve, hogy a beteg mindegyik dózist jól tolerálja. Ezt követően az ajánlott dózis 30 mg hetente 3-szor, másnaponta alkalmazva, legfeljebb 12 héten át.

A legtöbb beteg esetében a 30 mg-ra történő dózis-eszkaláció 3-7 nap alatt valósítható meg. Mindazonáltal, ha akut, közepesen súlyostól súlyosig terjedő mellékhatások (pl. hypotensio, borzongás, láz, légszomj, hidegrázás, bőrkivetések és bronchospasmus (ezek közül néhány a citokin felszabadulás következménye lehet)) jelentkeznek akár a 3 mg-os, akár a 10 mg-os dózisszinten, e dózisokat a további dózis-eszkalációt megelőzően naponta ismételni kell mindaddig, amíg a beteg jól nem tolerálja azokat (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartamának medián értéke első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél 11,7 hét, előzetesen már kezelt betegeknél pedig 9,0 hét volt.

Amennyiben a betegnél a komplett válasz összes laboratóriumi és klinikai kritériuma teljesül, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni és a beteget monitorozni kell. Ha a beteg állapota javul (pl. részleges válasz alakul ki vagy a betegség stabilizálódik) és ezt követően 4 hetes vagy hosszabb időtartamú egyensúlyi állapot mellett nem következik be további javulás, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni és a beteget monitorozni kell. A betegség progressziójára utaló bizonyíték esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Premedikáció

A betegeket minden MabCampath infúzió beadása előtt, a dózis eszkaláció során, valamint azt követően amikor klinikailag indokolt, 30-60 perccel a kezelést megelőzően per os vagy intravénás szteroid, megfelelő antihisztamin és analgetikum premedikációban kell részesíteni (lásd 4.4 pont).

Profilaktikus antibiotikumok

A kezelés alatt és a kezelést követően rutinszerűen antibiotikumokat és antivirális készítményeket kell adni minden betegnek (lásd 4.4 pont).

Dózis-módosítási irányelvek

A MabCampath hatásmechanizmusa miatt súlyos lymphopenia esetén nem ajánlott a dózis módosítása.

Súlyos fertőzés vagy súlyos hematológiai toxicitás esetén a MabCampath kezelést fel kell függeszteni mindaddig, amíg a beteg állapota nem rendeződik. A MabCampath kezelés felfüggesztése ajánlott azon betegek esetében, akiknél a thrombocytaszám $< 25\,000/\mu\text{l}$, vagy az abszolút neutrophilszám (ANC) $< 250/\mu\text{l}$ szintre esik. A MabCampath kezelés újrakezldhető, ha a beteg állapota a fertőzést, ill. a toxicitást követően rendeződött. A MabCampath kezelést végérvényesen abba kell hagyni, ha autoimmun anaemia vagy autoimmun thrombocytopenia jelentkezik. Az alábbi táblázat ismerteti a kezelés során bekövetkező hematológiai toxicitást követő dózismódosítás esetén ajánlott eljárást:

Hematológiai értékek	Dózis-módosítás*
Abszolút neutrophilszám (ANC) < 250/μl és/vagy vérlemezkeszám < 25 000/μl	
Első előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 30 mg-mal, ha az ANC > 500/μl és a vérlemezkeszám >50 000/μl
Második előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 10 mg-mal, ha az ANC > 500/μl és a vérlemezkeszám >50 000/μl
Harmadik előfordulás	A MabCampath terápia abbahagyása.
A kiindulási érték >50%-os csökkenése azoknál a betegeknél, akiknél a terápia megkezdésekor az ANC kiindulási értéke < 250/μl és/vagy vérlemezkeszám kiindulási értéke < 25 000/μl	
Első előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 30 mg-mal a kiindulási értékhez való visszatérés után
Második előfordulás	A MabCampath terápia felfüggesztése. A MabCampath terápia újratekzdése 10 mg-mal a kiindulási értékhez való visszatérés után
Harmadik előfordulás	A MabCampath terápia abbahagyása.

* Ha a két adagolás közötti időkülönbség ≥ 7 nap, a MabCampath terápiát 3 mg-mal kezdje újra, emelje 10 mg-ra, majd később 30 mg-ra a tolerálhatóság függvényében.

Speciális betegpopulációk

Idősek (65 év felettiek)

Az adagolási ajánlások a felnőttek esetében fent megadottakkal azonosak. A betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek vizsgálatokat.

Gyermekepopuláció

A MabCampath biztonságosságát és hatásosságát 17 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A MabCampath oldatot a 6.6 pontban megadott utasítások szerint kell elkészíteni. Minden dózist körülbelül 2 órán át tartó intravénás infúzióban kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

- Az alemtuzumabbal, egérfélékből származó fehérjékkel, ill. a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- aktív, szisztémás fertőzések;
- HIV fertőzés;
- aktív második malignus betegség(ek);
- terhesség.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezdeti dóziseszkaláció során esetlegesen előforduló akut mellékhatások – amelyek közül néhány lehet a citokin felszabadulás következménye - közé tartozik a hypotensio, hidegrázás/borzongás, láz, légszomj és a bőrkiütések. A további reakciók a következők lehetnek: hányinger, urticaria, hányás, fáradtság, dyspnoe, fejfájás, pruritus, hasmenés, és bronchospasmus. Az infúziós reakciók gyakorisága a terápia első hetében volt a legmagasabb, a második és harmadik hét során pedig csökkent mind első vonalbeli, mind előzetes MabCampath-kezelést kapó betegeknél.

Ha ezek az események közepes súlyosságúak vagy súlyosak, a dozírozásnak azonos szinten kell folytatódnia minden dózis eszkalációt megelőzően, megfelelő premedikációt alkalmazva, mindaddig, amíg az adott dózisok jól tolerálhatóakká nem válnak. Ha a kezelés felfüggesztése 7 napnál tovább tartott, a MabCampath terápia újrakezdését fokozatos dózis eszkalációval kell végezni.

Átmeneti hypotensio előfordult MabCampath kezelésben részesülő betegek körében. Óvatosság szükséges ischaemiás szívbetegség, ill. angina fennállása, és/vagy antihipertenzív kezelés esetén. Myocardialis infarctust és szívmegállást figyeltek meg e betegpopulációban a MabCampath infúzió alkalmazásával összefüggésben.

Mérlegelni kell a szív működés értékelésének és folyamatos megfigyelésének (pl. EKG, pulzusszám és testsúly) szükségességét olyan betegek esetén, akiket korábban potenciálisan cardiotoxicus szerekkel kezeltek.

Ajánlott, hogy a betegek minden MabCampath infúzió beadása előtt, a dózis eszkaláció során, valamint ha klinikailag indokolt, 30-60 perccel a kezelést megelőzően per os vagy intravénás szteroid premedikációban részesüljenek. Amennyiben a dózis eszkaláció megtörtént, a szteroidok alkalmazása szükség szerint beszüntethető. Ezen felül per os antihisztamin, pl. 50 mg difenhidramin és analgetikum, pl. 500 mg paracetamol adható. Abban az esetben, ha továbbra is fennállnak az akut infúziós reakciók, az infúzió alkalmazásának időtartama 8 órára is emelhető a MabCampath oldatos infúzió elkészítésének időpontjától számítva.

Jelentős mértékű lymphocytaszám-csökkenés, amely a MabCampath várható farmakológiai hatása, elkerülhetetlenül bekövetkezik, és időtartama elhúzódó lehet. A CD4 és CD8 T-sejtszám a kezelés 8.-12. hetétől kezd emelkedni, majd a regeneráció a kezelés befejeztét követően hónapokon át folytatódik. A MabCampath-ot első vonalbeli terápiaként kapó betegeknél a ≥ 200 sejt/ μ l CD4+ szám elérése a kezelést követően 6 hónappal következett be, mindazonáltal a kezelés után 2 hónappal a mediánérték 183 sejt/ μ l volt. A MabCampath-ot kapó, előzetesen már kezelt betegeknél a 200 sejt/ μ l-es szint elérésének medián ideje 2 hónap az utolsó MabCampath infúzió beadásától számítva, de a kezelés előttit megközelítő szint elérése több mint 12 hónapot is igénybe vehet. Ez a betegeket opportunista fertőzések kialakulására hajlamosíthatja. Nagyon ajánlott az infekció-profilaxis alkalmazása (pl. heti 3 alkalommal napi 2-szer 1 trimetoprim/sulfametoxazol tabletta bevétele vagy más profilaktikus kezelés *Pneumocystis jiroveci* tüdőgyulladás (PCP) ellen, továbbá hatékony per os herpes ellenes hatóanyag, pl. napi 2-szer 250 mg famciklovir szedése) a terápia során és a MabCampath kezelés befejezését követően legalább 2 hónapig, vagy amíg a CD4+ sejtszám újból el nem éri a 200 sejt/ μ l-t vagy ennél magasabb szintet, attól függően, hogy melyik következik be később.

Többféle kemoterápiás vagy biológiai hatóanyaggal történő kezelés után fennállhat a fertőzéssel kapcsolatos komplikációk fokozott kockázatának lehetősége.

A Transzfúzióhoz kapcsolódó graft-versus-host betegség (TAGVHD) lehetősége miatt ajánlott, hogy a korábban MabCampath-tal kezelt betegek besugárzott vérkészítményeket kapjanak.

Az aszimptomatikus, laboratóriumi pozitív Cytomegalovírus (CMV) viraemia nem szükségszerűen tekintendő a terápia félbeszakítását igénylő súlyos fertőzésnek. A MabCampath-kezelés során és a kezelés befejezését követően legalább 2 hónapon át a tüneteket okozó CMV fertőzést klinikailag folyamatosan vizsgálni kell.

Átmeneti, 3. vagy 4. fokú neutropenia nagyon gyakran fordul elő 5-8 héttel a kezelés kezdetét követően. Átmeneti, 3. vagy 4. fokú thrombocytopenia nagyon gyakran fordul elő a kezelés első 2 hetében, majd a betegek többsége esetében javulni kezd. Ezek következtében a betegek hematológiai monitorozása javallott. Amennyiben súlyos hematológiai toxicitás alakul ki, a MabCampath kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a beteg állapota nem rendeződik. A kezelés a hematológiai toxicitás rendeződését követően újrakezdhető (lásd 4.2 pont). A MabCampath kezelést végérvényesen abba kell hagyni, ha autoimmun anaemia vagy autoimmun thrombocytopenia jelentkezik.

A MabCampath kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell a teljes vérképet és thrombocytaszámot, amelyekre gyakrabban kell sort keríteni cytopeniás betegek esetében.

Rutin klinikai gyakorlatként nem javasolt a CD52 expresszió rendszeres és szisztémás monitorozása. Mindazonáltal a kezelés újbóli megindításának mérlegelése esetén célszerű lehet a CD52 expresszió fennállásának megerősítése. A MabCampath-tal kezelt, első vonalbeli terápiában részesülő betegekről rendelkezésre álló adatok alapján a betegség progressziója idején vagy halál időpontjában a CD52 expresszió megszűnését nem figyelték meg.

A betegek allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat mutathatnak a MabCampath-tal és az egérfélékből származó vagy kíméra monoklonális antitestekkel szemben.

Az adagolás során bekövetkező reakció esetére gondoskodni kell a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez szükséges gyógyszerekről, valamint biztosítani kell a sürgősségi ellátáshoz szükséges készenlétet (lásd 4.2 pont).

Férfiak és fogamzóképes nők esetében a MabCampath kezelés alatt, majd az azt követő 6 hónapon át hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd a 4. 6 és az 5.3 pontot).

Nem végeztek olyan tanulmányokat, amelyek specifikusan vizsgálták volna az életkor hatását a MabCampath diszpozíciójára és toxicitására. Általában az idősebb (65 év feletti) betegek kevésbé tolerálják a citotoxikus terápiát, mint a fiatalabbak. Mivel a CLL gyakrabban fordul elő ebben az idősebb korcsoportban, ezeket a betegeket gondosan kell monitorozni (lásd 4.2 pont).

Az első vonalbeli és az előzetesen már kezelt betegeknél végzett vizsgálatok során nem figyeltek meg jelentős különbséget az életkorhoz kapcsolódó biztonságosság és hatásosság tekintetében, az adatbázisok mérete azonban korlátozott.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár a MabCampath-tal nem végeztek formális gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat, a MabCampath esetében nem ismeretesek klinikailag jelentős kölsönhatások más gyógyszerekkel. Mivel a MabCampath rekombináns humanizált protein, P450 által mediált gyógyszerkölsönhatások nem várhatók. Mindazonáltal ajánlott, hogy a MabCampath alkalmazására ne kerüljön sor más kemoterápiás kezeléshez viszonyított 3 héten belül.

Bár nem tanulmányozták a problémát, de ajánlott, hogy a betegeknek a MabCampath terápiát követő legalább 12 hónapon belül ne adjanak élő vírust tartalmazó vakcinát. A primer vagy anamnesztikus humorális válasz generálására való képességet egyetlen vakcina esetében sem tanulmányozták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A MabCampath ellenjavallott terhességben. Ismeretes, hogy a humán IgG átjut a placenta gáton. A MabCampath szintén átjuthat a placenta gáton, és ennek következtében potenciálisan foetalis B- és T-sejtes lymphocytá depléciót okozhat. A MabCampath-tal nem végeztek állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokat. Nem ismeretes, hogy a MabCampath okozhat-e magzati károsodást, ha terhes nők esetében alkalmazzák.

Férfiaknak és fogamzóképes nőknek a MabCampath terápia alatt és azt követően 6 hónapon át hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a MabCampath kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Amennyiben kezelés szükséges, a szoptatást fel kell függeszteni a MabCampath kezelés alatt és az azt követő legalább 4 hétben.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre olyan célzott vizsgálatok amelyek a MabCampath termékenységre gyakorolt hatását értékelik. Nem ismert, hogy a MabCampath befolyásolhatja-e a humán reprodukív képességet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal óvatosságra van szükség, mert konfúziót és álmodást jelentettek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi táblázatokban a mellékhatások a MedDRA szervrendszer kategóriák (MedDRA SOC-ok) szerinti beosztásban szerepelnek. A gyakoriságok klinikai vizsgálati adatokon alapulnak. Bizonyos reakció és szinonimái, valamint az azzal összefüggő állapotok leírására a legmegfelelőbb MedDRA kifejezés került alkalmazásra.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). A vizsgált populáció mérete miatt nem állnak rendelkezésre ritkábban előforduló hatásokra vonatkozó adatok: n=147 az első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél, és n=149 az előzetesen már kezelt betegeknél.

A MabCampath leggyakoribb mellékhatásai: infúziós reakciók (láz, hidegrázás, hypotonia, csalánkiütés, hányinger, kiütés, tachycardia, dyspnoe), különféle cytopeniák (neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anaemia), fertőzések (CMV viraemia, CMV fertőzés, más fertőzések), gastrointestinalis tünetek (hányinger, hányás, hasfájás) és neurológiai tünetek (insomnia, szorongás). A leggyakoribb súlyos mellékhatások a cytopeniák, az infúziós reakciók és az immunszuppresszió/fertőzések.

Nemkívánatos hatások első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél

Az első vonalbeli B-CLL betegek biztonságossági adatai egy randomizált, kontrolllos, a dózis eszkaláció idejével együtt összesen maximum 12 héten át, hetente háromszor, intravénásan beadott 30 mg MabCampath monoterápiával végzett vizsgálatba bevont 147 betegnél tapasztalt

mellékhatásokon alapultak. Az első vonalbeli kezelést kapott betegeknek körülbelül 97%-a tapasztalt káros mellékhatásokat; az első vonalbeli betegeknél leggyakrabban jelentett reakciók általában a terápia első hetében jelentkeztek.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a kezelés során vagy a MabCampath-kezelés befejezését követő 30 napon belül megfigyelt mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Cytomegalovirus viraemia Cytomegalovirus fertőzés	Tüdőgyulladás Hörghurut Pharyngitis Orális candidiasis	Sepsis Staphylococcus bacteriaemia Tuberculosis Bronchopneumonia Herpes ophthalmicus Beta haemolysáló streptococcus fertőzés Candidiasis Genitalis candidiasis Húgyúti fertőzés Cystitis Tineás fertőzés a testen Nasopharyngitis Rhinitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Lázás neutropenia Neutropenia Leukopenia Thrombocytopenia Anaemia	Agranulocytosis Lymphopenia Lymphadenopathia Epistaxis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxiás reakció Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-csökkenés	Tumorlysis-szindróma Hyperglykaemia Csökkent összfehérje Anorexia
Pszichiátriai kórképek		Szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Ájulás Szédülés Tremor Paraesthesia Hypaesthesia Fejfájás	Vertigo
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Cianózis Bradycardia Tachycardia Sinus tachycardia	Szívmegállás Myocardialis infarctus Angina pectoris Pitvarfibrilláció Supraventricularis arrhythmia Sinus bradycardia Supraventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	Hypertonia	Orthostaticus hypotonia Hőhullám Bőrpír
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Bronchospasmus Dyspnoe	Hypoxia Pleuralis folyadékgyülem Dysphonia Rhinorrhoea

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás Hasfájás	Ileus Szájüregi diszkomfort Gyomor diszkomfort Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Csalánkiütés Kiütés	Allergiás dermatitis Pruritus Hyperhydrosis Erythema	Pruritikus bőrkiütés Makuláris bőrkiütés Erythemás bőrkiütések Dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia Izom- és csontrendszeri fájdalom Hátfájás	Csontfájdalom Arthralgia Izom- és csontrendszeri mellkasi fájdalom Izomgörcsök
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Csökkent vizelettermelés Dysuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Borzongás	Fáradtság Asthenia	Nyálkahártya-gyulladás Erythema az infúzió helyén Lokalizált ödéma Ödéma az infúzió helyén Rossz közérzet

Akut infúziós reakciókat jelentettek, köztük az alábbiakkal: a láz, hidegrázás, hányinger, hányás, hypotensio, fáradtság, kiütés, csalánkiütés, dyspnoe, fejfájás, viszkettség, és hasmenés. Ezeknek a reakcióknak a többsége enyhe vagy közepes súlyosságú. Az akut infúziós reakciók általában a terápia első hetében jelentkeznek, és utána jelentősen lecsökkennek. A 3-4-es fokozatú infúziós reakciók általában nem gyakoriak a terápia első hete után.

Mellékhatások előzetesen már kezelt betegeknél

Az előzetesen már kezelt B-CLL betegek biztonságossági adatai az egykaros MabCampath vizsgálatokba (1., 2., és 3. vizsgálat) bevont 149 beteg adatain alapulnak. A korábban kezelt betegeknél több mint 80%-ánál várható mellékhatások fellépése; a leggyakrabban jelentett reakciók általában a terápia első hetében fordulnak elő.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Sepsis Tüdőgyulladás Herpes simplex	Cytomegalovírus fertőzés Pneumocystis jiroveci fertőzés Pneumonitis Gombás fertőzés Candidiasis Herpes zoster Tályog Húgyúti fertőzés Sinusitis Hörghurut Felső légúti fertőzés Pharyngitis Fertőzés	Bakteriális fertőzés Vírusfertőzés Gombás dermatitis Laryngitis Rhinitis Onychomycosis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Lymphomaszerű kórkép
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Granulocytopenia Thrombocytopenia Anaemia	Lázás neutropenia Pancytopenia Leukopenia Lymphopenia Purpura	Csontvelő-aplasia Disszeminált intravasculáris coagulatio Haemolytikus anaemia, csökkent haptoglobinszint Csontvelő-depresszió Epistaxis Ínyvérzés A haematológiai vizsgálatok kóros eredménye
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Allergiás reakció
			Súlyos anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	Hyponatraemia Hypocalcaemia Testtömeg-csökkenés Dehydratio Szomjúságérzet	Hypokalaemia Súlyos diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek		Zavartság Szorongás Depresszió Álmosság Insomnia	Depersonalisatio Személyiségzavar Kóros gondolkodás Impotencia Idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Vertigo Szédülés Tremor Paraesthesia Hypoesthesia Hyperkinézia Az ízlelés elvesztése	Ájulás Szokatlan testtartás Dystonia Hyperaesthesia Neuropátia Ízlelés romlása

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis	Endophthalmitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Süketség Tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio Tachycardia	Szívmegeállás Myocardialis infarctus Pitvarfibrillatio Supraventricularis tachycardia Arrhythmia Bradycardia Kóros EKG
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia	Hypertonia Vasospasmus Bőrpír	Perifériás ischaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Hypoxia Haemoptysis Bronchospasmus Köhögés	Stridor Torok szorító érzése Pulmonalis infiltratio Pleurális folyadékgyülem Csökkent légzeshangok Légzőszervi betegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hányinger Hasmenés	Gastrointestinalis vérzés Stomatitis ulcerosa Stomatitis Hasfájás Diszpepszia Székrekedés Flatulentia	Gastroenteritis Nyelvfekélyesedés Gingivitis Csuklás Bőfögés Szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Kóros májfunkció	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus Urticaria Bőrkütiés Hyperhidrosis	Bullosus eruptiók Erythemás bőrkütiések	Maculo-papulosus bőrkütiés Bőrbetegség
A csont-izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia Myalgia Csontfájdalom Hátfájdalom	Lábfájdalom Hypertonia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Haematuria Vizelet inkontinencia Csökkent vizeletáramlás Polyuria Kóros vesefunkció

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Borzongás Láz Fáradtságérzet	Mellkasi fájdalom Influenzaszerű tünetek Mucositis Szájödéma Ödéma Asthenia Rossz közérzet Hőmérsékletváltozás érzése Reakció az infúzió helyén Fájdalom	Tüdőödéma Perifériás ödéma Periorbitalis ödéma Nyálkahártya-fekélyesedés Véraláfutás az infúzió helyén Dermatitisz az infúzió helyén Fájdalom az infúzió helyén

A posztmarketing felmérés során megfigyelt mellékhatások

Infúziós reakciók: Súlyos és néha halálos reakciók, köztük bronchospasmust, hypoxiát, ájulást, pulmonalis infiltratiót, akut respiratorikus distress szindrómát (ARDS), légzésleállást, myocardialis infarctust, arrhythmiákat, akut szívelégtelenséget és szívmegállást figyeltek meg. MabCampath adása után jelentettek súlyos anaphylaxiás és más túlérzékenységi reakciót, ideértve az anaphylaxiás shock és az angioedema előfordulását is. E tünetek csökkenthetők, vagy el is kerülhetők premedikáció és dózis eszkaláció alkalmazásával (lásd 4.4 pont).

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések: Súlyos és esetenként halálos kimenetelű vírusfertőzések (pl. adenovírus, parainfluenza, hepatitis B, progresszív multifocalis leukoencephalopathia [PML]), bakteriális fertőzések (köztük tuberculosis és atípusos mycobacteriosisok, nocardiosis), protozoon- (pl. toxoplasma gondii), valamint gombafertőzések (azaz például rhinocerebrális mucormycosis) -köztük reaktiválódott látens fertőzések - fordultak elő a posztmarketing felmérés időszakában. Az ajánlott infekcióprofilaxis hatékonynak mutatkozik a PCP és a herpes fertőzések kockázatának csökkentésében (lásd 4.4 pont).

Leírtak EBV-hez kapcsolódó lymphoproliferatív rendellenességeket, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: súlyos vérzéses reakciókat jelentettek.

Immunrendszeri betegségek és tünetek: súlyos és gyakran halálos autoimmun jelenségeket, azaz például autoimmun haemolyticus anaemiát, autoimmun thrombocytopeniát, aplasztikus anaemiát, Guillain-Barré-szindrómát és annak krónikus formáját, krónikus gyulladásos demyelinisations polyradiculoneuropathiát írtak le. Pozitív Coombs-tesztet is megfigyeltek. Halálos kimenetelű Transzfúzióhoz Kapcsolódó graft-versus-host betegséget (TAGVHD) is leírtak.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: leírtak halálos kimenetelű tumor lízis szindrómát.

Idegrendszeri betegségek és tünetek: halálos kimenetelű intracraniális haemorrhagia fordult elő thrombocytopeniás betegekben.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: korábban potenciálisan cardiotoxicus szerekkel kezelt betegeknél ritkán számoltak be pangásos szívelégtelenségről, cardiomyopathiáról és csökkent ejekciós frációról.

4.9 Túlادagolás

A betegek ismételt adott egyszeri dózisokban 240 mg-ig terjedő mennyiségű MabCampath-ot kaptak. A 3., ill. 4. súlyossági fokú mellékhatások, mint a láz, a hypotensio és az anaemia gyakorisága e betegek esetében nagyobb lehet. A MabCampath-nak nincs ismert, specifikus antidotuma. A kezelés a MabCampath alkalmazásának leállításából és szupportív kezelésből áll.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC04.

Az alemtuzumab genetikailag módosított, humanizált IgG1 kappa monoklonális antitest, amely a 21-28 kD limfocita sejt felszíni glikoproteinjére (CD52) specifikus, és amely elsősorban a normális és a malignus perifériás B- és T-vérsejtek felszínén expresszálódik. Az alemtuzumabot egy IgG2a patkány monoklonális antitestből származó, hat komplementaritás-meghatározó régió human IgG1 immunoglobulin molekulába történő beillesztésével hozták létre.

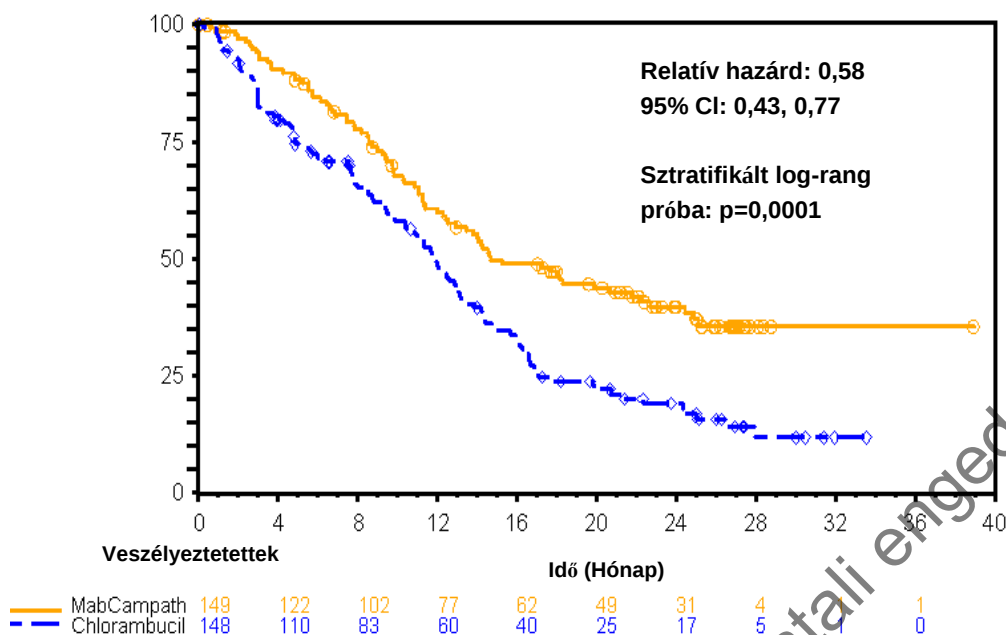
Az alemtuzumab a nagymértékben expresszált, nem-moduláló, és lényegében az összes B- és T-limfocita, valamint a monociták, a thymocyták és a macrophagok felszínén jelenlévő antigén CD52-höz történő kötődés révén lymphocita-lyst okoz. Az antitest a lymphocita-lyst komplement fixáció és antitestfüggő, sejt által mediált cytotoxicitás útján idézi elő. Az antigént a granulocyták kis százalékán (5%) mutatták ki, míg az erythrocyták, ill. a vérlemezkék felszínén nincs jelen. Az alemtuzumab nem károsítja a hematopoetikus őssejteket, illetve a progenitor sejteket.

Első vonalbeli kezelésben részesülő B-CLL betegek

A MabCampath biztonságossága és hatásossága egy első vonalbeli (korábban még nem kezelt) I.-IV. Rai-stádiumú, kezelésre szoruló B-CLL betegekkel végzett, 3. fázisú, nyílt, randomizált komparatív vizsgálatban került kiértékelésre (4. vizsgálat). Az elsődleges végpontot jelentő progresszió-mentes túléléssel (PFS) mérve a MabCampath felülmúlta a klórambucilt (lásd: 1. ábra).

1. ábra: Progressziómentes túlélés az első vonalbeli vizsgálatban (kezelési csoportonként)

Becsült valószínűség



A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes válasz (CR) és összesített válasz (CR, vagy részleges válasz) mértéke az 1996-os NCIWG kritériumok használatával, a válasz időtartama, az alternatív kezelésig eltelt idő, és a két kezelési kar biztonságossága.

Első vonalbeli betegpopuláció és eredmények összefoglalása

A válaszarány és időtartam független áttekintése			
	MabCampath n=149	Klórambucil n=148	P érték
Életkor medián érték (Év)	59	60	Nem értelmezhető
Rai III./IV. stádiumú betegség	33,6%	33,1%	Nem értelmezhető
Összesített válasz mértéke	83,2%	55,4%	<0,0001*
Teljes válasz	24,2%	2,0%	<0,0001*
Minimális reziduális betegség negatív****	7,4%	0,0%	0,0008*
Részleges válasz	59,1%	53,4%	Nem értelmezhető
A válasz időtartama**, CR vagy PR (Hónap)	N=124 16,2	N=82 12,7	Nem értelmezhető
Kaplan-Meier medián érték (95% Konfidencia intervallum)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Alternatív kezelésig eltelt idő (Hónap)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
Kaplan-Meier medián érték (95% Konfidencia intervallum)			

* Pearson-féle khi-négyzet teszt vagy Exact teszt

** A legjobb válasz időtartama

*** Rai csoportonként sztratifikált log-rang teszt (I.-II. stádium vs. III.-IV. stádium)

**** 4-színű áramlással

Első vonalbeli kezelésben részesülő, B-CLL betegek citogenetikai analízisei:

A B-CLL citogenetikai profilja egyre inkább arról ismert, hogy fontos prognosztikai információkat nyújt, és előre jelezheti a bizonyos terápiákra történő választ. Azoknál az első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél (n=282), akiknél a 4. vizsgálatban kiindulási citogenetikai (FISH) adatok álltak rendelkezésre, 82%-uknál detektáltak kromoszóma aberrációkat, míg normál kariotípust 18%-nál mutattak ki. A kromoszóma aberrációkat a Döhner hierarchikus modell szerint kategorizálták. A vagy MabCampath-tal vagy klórambucillal kezelt első vonalbeli kezelésben részesülő betegeknél 21 esetben fordult elő 17 p deléció, 54 betegnél 11 q deléció, 34 betegnél 12-es triszómia, 51 betegnél normál kariotípus és 67 betegnél kizárólagos 13q deléció.

Az összesített válasz mértéke bármelyik 11 q delécióval (87% vs. 29%; $p<0,0001$) vagy kizárólagos 13 q delécióval (91% vs. 62%; $p=0,0087$) rendelkező MabCampath-tal kezelt betegnél felülmúlta a klórambucillal kezeltet. A MabCampath-tal kezelt, 17 p delécióval rendelkező betegeknél kedvezőbb tendenciájú összesített válaszarányt (ORR) figyeltek meg (64% vs. 20%; $p=0,0005$). A teljes remisszió szintén magasabb volt a MabCampath-tal kezelt, kizárólagos 13 q deléciós betegeknél (27% vs. 0%; $p=0,0009$). A progressziómentes túlélés medián értéke nagyobb volt a MabCampath-tal kezelt, kizárólagos 13 q deléciós betegeknél (24,4 vs. 13,0 hónap; $p=0,0170$ Rai stádiumként sztratifikálva). A 17 p deléciós, 12-es triszómiás és normál kariotípusú betegeknél kedvezőbb progressziómentes túlélésre utaló tendenciát figyeltek meg, amely a kis mintaméret miatt nem érte el a szignifikanciát.

CMV kiértékelés PCR-el:

A randomizált, kontrollos vizsgálatban résztvevő első vonalbeli kezelést kapó betegek közül (4. vizsgálat) a MabCampath karon levő betegeknél hetente CMV vizsgálatot végeztek egy PCR-assay (polimeráz láncreakció) alkalmazásával, a kezelés kezdetétől a befejezéséig, valamint a terápiát követő első két hónapban 2 hetente. Ebben a vizsgálatban a MabCampath-tal kezelt betegeknél 77/147 (52,4%) esetben jelentettek kizárólag PCR pozitív aszimptomatikus CMV-t; szimptomatikus CMV-fertőzést kevésbé gyakran, 23/147 (16%) MabCampath-tal kezelt betegnél jelentettek. A MabCampath karon a PCR pozitív aszimptomatikus CMV-vel rendelkező betegek közül 36/77 (46,8%) vírusellenes terápiát kapott, és ezek közül a betegek közül 47/77 (61%) esetében félbeszakították a MabCampath terápiát. A MabCampath-kezelés során a PCR pozitív aszimptomatikus CMV, vagy a PCR pozitív szimptomatikus CMV-fertőzés jelenlétének nem volt mérhető hatása a progressziómentes túlélésre (PFS).

Előzetesen kezelt B-CLL betegek:

A MabCampath hatásosságának meghatározása az általános terápiás válaszadási és a túlélési arányon alapul. Három nem kontrollos B-sejtes CLL (B-CLL) vizsgálatból rendelkezésre álló adatokat az alábbi táblázat összegzi:

Hatásossági paraméterek	1. vizsgálat	2. vizsgálat	3. vizsgálat
Betegszám	93	32	24
Diagnosztikai csoport	Alkiláló hatóanyaggal kezelt és fludarabinra nem reagáló B-CLL betegek	Hagyományos kemoterápiás kezelésre nem reagáló vagy a kezelést követően relapsust mutató B-CLL betegek	Fludarabin kezelésre nem reagáló, vagy a kezelést követően relapsust mutató B-CLL betegek (plusz egy PLL beteg)
Medián életkor (év)	66	57	62
A betegség jellemzői (%)			
Rai stádium III/IV	76	72	71
B Tünetek	42	31	21
Korábbi terápiák (%)			
Alkiláló hatóanyagok	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Korábbi kezelési rezsimek száma (től-ig)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Kezdeti adagolási rend	Fokozatos dózis-eszkaláció 3-tól 10-30 mg-ig	Fokozatos eszkaláció 10-től 30 mg-ig	Fokozatos eszkaláció 10-től 30 mg-ig
Befejező adagolási rend	30 mg iv., hetente 3 x	30 mg iv., hetente 3 x	30 mg iv., hetente 3 x
Összesített terápiás válaszarány (%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
(95% konfidencia intervallum)	2	0	0
Komplett terápiás válasz	31	21	29
Részleges terápiás válasz			
A terápiás válasz medián időtartama (hónap)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
(95%-os konfidencia intervallum)			
A terápiás válasz kialakulásáig eltelt medián időtartam (hónap)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
(95%-os konfidencia intervallum)			
Progressziómentes túlélési idő (hónap)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
(95%-os konfidencia intervallum)			
Túlélés (hónap): (95%-os konfidencia intervallum)			
Összes beteg	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Reszponderek	33 (26-NEE)	44 (28-NEE)	36 (19-NEE)

NEE = nincs elért érték

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai jellemzőket MabCampath kezelésben addig nem részesült, B-sejtes krónikus lymphocytás leukemiában (B-CLL) szenvedő betegeken vizsgálták, akik nem reagáltak a purinanalógokkal végzett előző terápiára. A MabCampath-ot 2 órás intravénás infúzióban adták az ajánlott adagolási rend szerint, 3 mg-al kezdve és a dózist 30 mg-ig emelve, hetente 3-szor, 12 hétig terjedően. A MabCampath farmakokinetikája a 2 kompartmentes modellt követi, és nem-lineáris eliminációs kinetikával írható le. Az utolsó 30 mg-os dózist követően a medián megoszlási volumen steady state állapotban 0,15 l/kg volt (0,1-0,4 l/kg közötti tartományban), jelezve, hogy a disztribúció elsősorban az extracelluláris folyadéktérben és a plazma kompartmentekben történt. Ismételt dózisok

esetén a csökkent receptor által közvetített clearance (pl. a CD52 receptorok számának csökkenése a periférián) miatt a szisztémás clearance csökkent. Ismételt dózisú adagolás és az ennek következtében létrejövő plazmakoncentráció akkumuláció mellett az eliminációs ráta megközelítette a nulladrendű kinetikát. Mint ilyen, a féléletidő 8 óra (2-32 órás tartomány) volt az első 30 mg-os dózis után és 6 nap (1-14 napos tartomány) az utolsó 30 mg dózist követően. A steady state koncentrációk kb. 6 heti adagolást követően alakultak ki. Férfiak és nők esetében nem figyeltek meg nyilvánvaló különbséget a farmakokinetikában, és nem tapasztalták az életkor semmilyen ilyen irányú hatását sem.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az alemtuzumab preklinikai értékelése a cynomolgus majmokra korlátozódott, mert más nem emberszabású fajokban hiányzik a CD52 antigen expresszió.

Ebben a fajban a leggyakoribb kezeléssel összefüggő hatás a lymphocytopenia volt. Az ismételt dózisokkal végzett vizsgálatokban az egyszeri dózisokkal végzett tanulmányokhoz képest a lymphocytá deplécióra gyakorolt enyhe kumulatív hatást észleltek. A lymphocytá depléció az adagolás felfüggesztését követően gyors reverzibilitást mutatott. Harminc napig tartó, napi intravénás vagy subcutan adagolást követően reverzibilis neutropeniát tapasztaltak, amely nem volt kimutatható egyszeri dózisokat vagy 14 napig tartó napi adagolást követően. Csontvelőminták hisztopatológiai vizsgálatának eredményei nem mutattak a kezeléssel összefüggő érdemi változásokat. Egyszeri, 10 mg/kg, ill. 30 mg/kg intravénás dózisok közepesen súlyostól súlyosig terjedő mértékű, dóziszfüggő hypotensiót idéztek elő, amelyet enyhe tachycardia kísért.

A MabCampath Fab kötődését figyelték meg lymphoid szövetekben és a mononukleáris phagocytá rendszerben. Jelentős Fab kötődést figyeltek meg szintén a hím állatok reproduktív szervrendszerében (epididymis, sperma, vesicula seminalis) és a bőrben.

A fenti toxicitási vizsgálatokban semmilyen más eredmény sem nyújtott a klinikai alkalmazással kapcsolatos jelentős, releváns információt.

Semmilyen rövid vagy hosszú időtartamú állatkísérletet sem végeztek a MabCampath-tal a karcinogén és a mutagén potenciál értékelése érdekében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-edetát
Poliszorbát 80
Kálium-klorid
Kálium-dihidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Dinátrium-hidrogén-foszfát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető, másokkal nem.

Egyéb gyógyszerekkel nem áll fenn ismert inkompatibilitás. Ugyanakkor egyéb gyógyszerek nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg azonos intravénás infúziós szerelékben.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan ampulla: 3 év.

Elkészített oldat: A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás hatású konzerválószeret. A MabCampath-ot a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Az oldat 15°C-30°C között, vagy hűtőszekrényben tárolható. Ez akkor fogadható el, ha az oldat elkészítése szigorúan aseptikus körülmények között, és az oldat tárolása pedig fénytől védett helyen történik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Színtelen I. típusú, gumidugóval lezárt üvegampulla, amely 1 ml koncentrátumot tartalmaz.

Csomagolás mérete: 3 ampullát tartalmazó kartondoboz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, ill. tartalma nem színeződött-e el. Ha szilárd részecskék észlelhetők, vagy a koncentrátum elszíneződött, az injekciós üveg nem használható fel.

A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás hatású konzerválószeret, így ajánlott, hogy a MabCampath intravénás infúzióként történő beadásának előkészítése aseptikus technika alkalmazásával történjen. Az oldatos infúzióhoz előkészített hígított oldatot az elkészítését követő 8 órán belül be kell adni és fénytől védve kell tárolni. Az injekciós üveg tartalmának szükséges mennyiségét 100 ml 0,9% (9 mg/ml) nátrium-klorid oldathoz vagy 5% glükóz oldathoz kell hozzáadni. Az infúziós zsákot óvatosan fel kell fordítani, hogy az oldat jól összekeveredjen. Különösen vigyázni kell a kész oldat sterilizálásának biztosítására, mivel az nem tartalmaz antimikrobás konzerválószeret.

Egyéb gyógyszerkészítmények nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg, azonos intravénás infúziós szerelékben (lásd 4.5 pont).

A MabCampath oldat felhasználása és elkészítése során óvatosan kell eljárni. Gumikesztyű és védőszemüveg használata ajánlott az injekciós üveg eltörése vagy az oldat más okból történő véletlen kiömlése esetén bekövetkező expozíció elkerülése érdekében. Terhes, vagy gyermeket vállalni szándékozó nők nem dolgozhatnak MabCampath-tal.

A kezeléssel és a megsemmisítéssel kapcsolatos utasításokat követni kell. Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Europe BV.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/01/193/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001/07
Forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2011/07

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgium

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles megállapodni az illetékes helyi hatóságokkal egy oktatófüzet részleteit illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a MabCampath készítményt felíró minden orvos egészségügyi szakemberek számára összeállított tájékoztató csomagot kapjon, amely a következőket tartalmazza:

- Oktatófüzet
- Alkalmazási előírás, Betegtájékoztató és Címkeszöveg

Az oktatófüzetbe foglalandó fő elemek

- Az opportunista fertőzések, főként a CMV-viraemia kockázata
- Javaslat az élő vakcinákkal történő immunizáció kerülésére a MabCampath-terápiát követően legalább 12 hónapig
- Az infúziós reakciók kockázata
 - A premedikáció szükségessége
 - Annak a feltüntetése, hogy a túlérzékenységi reakciók kezeléséhez, köztük az újraélesztéshez szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk a gyógyszer alkalmazása során
 - Annak a feltüntetése, hogy az infúziós reakciók fellépésének kockázata a kezelés első hetében a legmagasabb
 - Annak a feltüntetése, hogy amennyiben a reakció közepesen súlyos vagy súlyos, az adagolást addig változatlan szinten kell folytatni (azaz az adagot nem szabad emelni), amíg a beteg minden dózist jól nem tolerál.
 - Amennyiben a kezelést 7 napnál hosszabb időre felfüggesztik, a MabCampath-kezelést az adag fokozatos emelésével kell visszaállítani.

• EGYÉB FELTÉTELEK

A forgalomba hozatali engedély jogosultja – a CHMP ellenkező rendelkezéséig – továbbra is évenként nyújtja be az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR).

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.- 3.3 verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelése Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

MabCampath 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Alemtuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg/ml alemtuzumab milliliterenként.
30 mg alemtuzumab ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők:
Nátrium-edetát, poliszorbát 80, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
3x3 ml-es ampulla
30 mg/3 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A feloldott készítmény lejárati idejét lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (1)

EU/1/01/193/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabCampath 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Alemtuzumab
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 mg/3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

MabCampath 30 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Alemtuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg/ml alemtuzumab milliliterenként.
30 mg alemtuzumab ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők:
Nátrium-edetát, poliszorbát 80, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
3x 1 ml-es ampulla.
30 mg/ml.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített készítmény lejárati idejét lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/193/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

MabCampath 30 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Alemtuzumab
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

MabCampath 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Alemtuzumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MabCampath és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MabCampath alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a MabCampath-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MabCampath-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A MABCAMPATH ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A MabCampath krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő betegek kezelésére szolgál. A CLL a limfociták (bizonyos fehérvérsejtek) rákos megbetegedése. A MabCampath-ot azon betegek kezelésére alkalmazzák, akik esetén nem megfelelő a fludarabint (leukémia kezelésére alkalmazott másik gyógyszer) is tartalmazó kombinált kezelés.

A MabCampath hatóanyaga az alemtuzumab, mely egy monoklonális antitest. A monoklonális antitest olyan antitest (egy fehérje fajta), melyet egy, a szervezet bizonyos sejtjeiben található speciális (antigénnek nevezett) szerkezet felismerése és megkötése céljából alakítottak ki. A CLL esetén túl sok limfocita termelődik. Az alemtuzumabot azért fejlesztették ki, hogy megkösse a limfociták felületén található glikoproteint (mely egy cukormolekulával bevont fehérje). A kötődés létrejöttkor megsemmisülnek a limfociták, és ez elősegíti a CLL kontroll alatt tartását.

2. TUDNIVALÓK A MABCAMPATH ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a MabCampath-ot, ha:

- allergiás az alemtuzumabra vagy a hasonló eredetű fehérjékre vagy a MabCampath egyéb összetevőjére (lásd a 6. „További információk” című pontot). Kezelőorvosa megfelelően tájékoztatni fogja Önt;
- valamilyen fertőzése van;
- Önnél HIV fertőzése van;
- Önnél aktív, másodlagos rosszindulatú daganata van;
- Ön terhes (lásd a „Terhesség” című részt is).

A MabCampath fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Amikor **első alkalommal** kap MabCampath-ot, az infúzió beadását követően rövid időn belül mellékhatásokat észlelhet (lásd a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontot). Ezek a mellékhatások a kezelés folytatása során fokozatosan csökkennek.

Előfordulhat, hogy kap még:

- **szteroidokat, antihisztaminokat vagy lázcsillapítókat** a mellékhatások enyhítésére.

A MabCampath adagját addig nem fogják emelni, amíg a mellékhatások nem enyhülnek.

A MabCampath-kezelés csökkentheti szervezete természetes ellenállóképességét a fertőzésekkel szemben

- **antibiotikumokat és vírusellenes szereket** kaphat, amelyek fokozott védelmet nyújthatnak Önnek.

A MabCampath-tal történő kezelés időtartama alatt és azt követően legalább 2 hónapig ellenőrizni fogják Önnél a *CMV* (cytomegalovírus) nevű vírusfertőzés tüneteit.

Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja Önt, ha

- **szívbeteg vagy mellkasi fájdalmai** vannak és/vagy **vérnyomáscsökkentőt** szed, mivel a MabCampath kezelés alatt ezek a betegségek súlyosbodhatnak. Az ilyen betegségben szenvedők esetén nagyobb a szívroham kockázata.
- korábban **kemoterápiás kezelésen** esett át vagy olyan **gyógyszereket** szedett, amelyek szedése esetén nagy a szív károsodásának kockázata, előfordulhat, hogy orvosa a MabCampath alkalmazása során szív működését figyelemmel kívánja kísérni (EKG, pulzusszám, testtömeg).
- egyéb mellékhatásokat tapasztal, leggyakrabban vérképződést idézhet elő a MabCampath alkalmazása. Kezelőorvosa rendszeres vérvételekkel gondosan ellenőrizni fogja a kezelés hatását és az Ön egészségi állapotának változását.
- Ön elmúlt 65 éves, mert előfordulhat, hogy kevésbé tűri a kezelést, mint más betegek.

Az infúzió beadása közben Önnél **allergiás vagy túlérzékenységi reakció** léphet fel a MabCampath oldattal szemben, különösen az oldatban található fehérjével szemben. Ha ez bekövetkezik, orvosa ezt kezelni fogja.

Mivel a MabCampath-kezelést követően bármilyen vérkészítménnyel történő **transzfúzió** (vérátömlesztés) esetén fennáll a halálos kimenetelű reakció lehetősége, javasolt, hogy a transzfúziót megelőzően tájékozódjon orvosánál a **vérkészítmények besugárzásával** kapcsolatban. Közlje orvosával, ha a transzfúziót követően bármilyen szokatlan tünetet vesz észre.

A MabCampath nem ajánlott 17 év alatti gyermekeknek vagy azon betegeknek, akik vese- vagy májbetegségben szenvednek.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénán keresztül kapható készítményeket is.

Nem kaphat MabCampath-ot, ha a megelőző 3 hétben bármilyen **más, daganatellenes gyógyszerrel** kezelték.

A kezelés alatt és annak befejezése után még legalább 12 hónapig élő vírust tartalmazó védőoltást nem kaphat. Mielőtt bármilyen védőoltást kapna, beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A MabCampath terhesség alatt nem alkalmazható, ezért ha Ön:

- terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, ezt azonnal jeleznie kell kezelőorvosának.
- fogamzóképes nő vagy termékeny férfi, hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia már a kezelés megkezdése előtt, annak ideje alatt, illetve az azt követő 6 hónapban.

Szoptatás

A kezelés megkezdésekor be kell fejeznie a szoptatást, és nem is szoptathat újra a kezelés befejeztét követő 4 héten belül, továbbá, amíg nem beszélte meg orvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MabCampath-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor óvatosságnak kell lennie, mivel zavartság és álmoság jelentkezését figyelték meg. Ebben a kérdésben kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A MABCAMPATH-OT?

A MabCampath-ot infúzióan keresztül juttatják az Ön egyik vénájába (lásd az orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szóló információkat is).

Minden egyes alkalommal körülbelül 2 órát vesz igénybe, amíg a MabCampath-ot tartalmazó infúziós oldat teljes mennyisége bekerül a vérkeringésbe.

A MabCampath-kezelés - állapotának változásától függően - akár **12 hétig** is tarthat.

Az első héten kezelőorvosa lassan emelni fogja a MabCampath adagot annak érdekében, hogy csökkentse a mellékhatások előfordulásának lehetőségét, és, hogy szervezete jobban tolerálhassa a MabCampath-ot.

Ha korai mellékhatásokat észlel, a kezdeti kisebb adagokat ismételtetik majd mindaddig, amíg a mellékhatások el nem múlnak, vagy erősségük nem csökken. Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja Önt, és eldönti, milyen adagban kell adnia Önnek a MabCampath-ot a kezelés teljes ideje alatt.

Ha az előírtnál több MabCampath-ot alkalmazott

Kezelőorvosa megfelelő kezelésben részesíti Önt bármely mellékhatás fellépése esetén.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a MabCampath is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is adhat Önnek, vagy megváltoztathatja a MabCampath adagolását, hogy csökkentse a kezelés mellékhatásait. (Lásd a 2. „A MabCampath fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” pontban.)

A **súlyos mellékhatások**, köztük a nehézlégzés, a tüdőgyulladás, a rendkívüli légszomj, az eszméletvesztés, a szívroham, a vörösvértestek- és a vérlemezkék számának csökkenése, fertőzések, az agyban kialakuló bevérzés (koponyaűri vérzés) végzetes kimenetellel is előfordultak. A túlságosan aktív immunrendszerrel kapcsolatos betegségek esetén előfordulhat, hogy az immunrendszer megtámadja a saját szervezetét, ami csökkentheti a vörösvértestek, a vérlemezkék és/vagy a fehérvérsejtek számát, valamint idegrendszeri rendellenességeket is okozhat, és ezek az esetek is lehetnek halálos kimenetelűek. **Azonnal forduljon orvosához, ha ezen tünetek bármelyikét észleli.**

Emellett a vörösvértesteket elpusztítani képes antitestek jelenlétét kimutató laboratóriumi vizsgálat (Coombs-teszt) pozitív eredményeiről is beszámoltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 kezelt betegből legalább 1-nél előfordult a klinikai vizsgálatokban):

Rendszerint ezen mellékhatások egyike vagy akár több is jelentkezhet a kezelés megkezdését követő első héten:

- láz, hidegrázás/borzongás, izzadás, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás, alacsony fehérvérsejt-, ill. vörösvértestszám-szintek, fertőzések, beleértve a tüdőgyulladást és a vérmérgezést, szájnnyálkahártya irritációja és/vagy felhólyagosodása, alacsony vérlemezkésszám, fáradtság, bőrkiütés, bőrvizsketés, a bőrön jelentkező, vörös színű kiemelkedő elváltozások (léziók), légszomj, fejfájás, hasmenés és étvágytalanság.

Ezek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és a kezelés folytatása során fokozatosan enyhülnek.

Gyakori mellékhatások (minden 100 kezelt betegből 1-10 betegnél fordult elő a klinikai vizsgálatokban):

- magas vérnyomás, magas vagy alacsony pulzusszám, szívdobogásérzés, érgörcs
- az arc bőr kivörösödése, véraláfutások
- az ízérzés megváltozása
- a tapintásérzet csökkenése
- szédülés, forgó jellegű szédülés, ájulás, remegő-, reszkető mozgás, nyugtalanság
- a szem gyulladása (pl. kötőhártya-gyulladás)
- bizsergő, tűszúrászerű érzés vagy égő érzés a bőrön
- májfunkciós értékek kórossá válása, székrekedés, emésztési zavar, fokozott bélgáztermelődés
- a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása, irritációja és/vagy légtartalmának csökkenése, a szervek alacsony oxigénellátottsága, köhögés, véres köpet
- hasi vérzések (pl. a gyomorban és a belekben)
- az infúzió helyén kialakuló bőrpír, duzzanat, fájdalom, véraláfutás, gyulladás
- általános rossz közérzet, gyengeség, a test különböző helyein fellépő fájdalom (izom-, hát-, mellkasi-, csont-, ízületi, gyomor- és bélfájdalom)
- testtömeg-csökkenés, kiszáradás, szomjúságérzet, boka-táji duzzanat, hőingadozás-érzés, alacsony kalcium- vagy nátriumszint a vérben
- influenzaszerű tünetek
- tályog, bőrpír vagy allergiás bőrreakció, a bőr felhólyagosodása
- zavartság, szorongás, depresszió, álmatlanság

Nem gyakori mellékhatások (minden 1000 kezelt betegből 1-10 betegnél fordult elő a klinikai vizsgálatokban):

- csontvelő-rendellenességek
- szívbetegségek (szívmegállás, szívroham, szívelégtelenség, szívritmuszavar)
- vérképzőszervi zavarok (kóros véralvadás, fehérjeszint-csökkenés, alacsony káliumszint)
- magas vércukorszint, súlyosbodó cukorbetegség

- a fogíny gyulladása és vérékenysége, nyelven kialakuló hólyagok, orrvérzés
- folyadékfelhalmozódás a tüdőben, hörgő légzés, orrfolyás, kóros eltérések a tüdőben, nyirokcsomó-rendellenességek
- idegesség, kóros gondolkodás
- szem körüli duzzanat
- fülcsengés, nagyothallás
- csuklás, böfögés
- rekedtség
- veseműködési zavar
- vékonybél-bénulás
- impotencia
- bizonytalan járás, izomtónus-fokozódás
- rendellenesen fokozott vagy megváltozott tapintásérzék
- rendellenes érzékelés/érzés vagy mozgás
- fájdalmas vizelet, gyenge vizeletsugár, gyakori vizelet, véres vizelet, inkontinencia (akaratlan vizeletürítés)
- daganatszételési tünetegyüttes (anyagcsere-zavar, ami deréktáji fájdalommal és véres vizeletürítéssel kezdődhet).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A MABCAMPATH-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon és az ampulla címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a MabCampath-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A MabCampath-ot a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Ezalatt az oldat 15°C - 30°C-on vagy hűtőszekrényben is tárolható.

Ne használja fel a MabCampath oldatot, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét lát az oldatban vagy elszíneződést észlel.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. A szükségtelenné vált gyógyszereket orvosa illetve az egészségügyi személyzet semmisíti meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a MabCampath

A készítmény **hatóanyaga** az alemtuzumab.

10 mg alemtuzumab milliliterenként. 30 mg/ml alemtuzumab ampullánként.

Egyéb összetevők: nátrium-edetát, poliszorbát 80, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát és injekcióhoz való víz.

Milyen a MabCampath készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A MabCampath üvegampullában tárolt koncentrált oldat infúzió céljára.

Minden doboz MabCampath 3 ampullát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A kezelés első hetében a MabCampath-ot emelkedő dózisokban kell adagolni: 3 mg az 1. napon, 10 mg a 2. napon és 30 mg a 3. napon, feltéve, hogy a beteg mindegyik dózist jól tolerálja. Ezt követően az ajánlott dózis 30 mg hetente 3-szor, másnaponta alkalmazva, legfeljebb 12 héten át.

Az alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy az ampulla nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, ill. tartalma nem színeződött-e el. Ha szilárd részecskék észlelhetők, vagy a koncentrátum elszíneződött, az ampulla nem használható fel.

A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás konzerválószer, ezért ajánlott, hogy a MabCampath-ból az intravénás infúzió készítése aseptikus technikát alkalmazva történjen, és, hogy a hígított oldat

beadására az elkészítéstől számított 8 órán belül kerüljön sor, továbbá, hogy a készítmény tárolása fénytől védett körülmények között történjen. Az ampulla tartalmának szükséges mennyiségét steril, alacsony fehérjekötődésű, nem rostos, 5 µg-os szűrőn keresztül 100 ml 0,9% (9 mg/ml) nátrium-klorid infúziós oldathoz vagy 5% glükóz infúziós oldathoz kell hozzáadni. Az infúziós zsákot óvatosan fel kell fordítani, hogy az oldat jól összekeveredjen. Különösen vigyázni kell a kész oldat sterilítésének biztosítására, mivel az nem tartalmaz antimikrobás konzerválószeret.

Egyéb gyógyszerkészítmények nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg, azonos intravénás infúziós szerelékben.

A MabCampath oldat felhasználása és elkészítése során óvatosan kell eljárni. Gumikesztyű és védőszemüveg használata ajánlott az ampulla eltörése vagy az oldat más okból történő véletlen kiömlése esetén bekövetkező expozíció elkerülése érdekében. Terhes, vagy gyermeket vállalni szándékozó nők nem dolgozhatnak MabCampath-tal.

A kezeléssel és a megsemmisítéssel kapcsolatos eljárásokat követni kell. Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

MabCampath 30 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz Alemtuzumab

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MabCampath és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MabCampath alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a MabCampath-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MabCampath-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A MABCAMPATH ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A MabCampath krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő betegek kezelésére szolgál. A CLL a limfociták (bizonyos fehérvérsejtek) rákos megbetegedése. A MabCampath-ot azon betegek kezelésére alkalmazzák, akik esetén nem megfelelő a fludarabint (leukémia kezelésére alkalmazott másik gyógyszer) is tartalmazó kombinált kezelés.

A MabCampath hatóanyaga az alemtuzumab, mely egy monoklonális antitest. A monoklonális antitest olyan antitest (egy fehérje fajta), melyet egy a szervezet bizonyos sejtjeiben található speciális (antigénnek nevezett) szerkezet felismerése és megkötése céljából alakítottak ki. A CLL esetén túl sok limfocita termelődik. Az alemtuzumabot azért fejlesztették ki, hogy megkösse a limfociták felületén található glikoproteint (mely egy cukormolekulával bevont fehérje). A kötődés létrejöttkor megsemmisülnek a limfociták, és ez elősegíti a CLL kontroll alatt tartását.

2. TUDNIVALÓK A MABCAMPATH ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a MabCampath-ot, ha:

- allergiás az alemtuzumabra vagy a hasonló eredetű fehérjékre vagy a MabCampath egyéb összetevőjére (lásd a 6. „További információk” című pontot). Kezelőorvosa megfelelően tájékoztatni fogja Önt;
- valamilyen fertőzése van;
- Önnek HIV fertőzése van;
- Önnek aktív, másodlagos rosszindulatú daganata van;
- Ön terhes (lásd a „Terhesség” című részt is).

A MabCampath fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Amikor **első alkalommal kap** MabCampath-ot, az infúzió beadását követően rövid időn belül mellékhatásokat észlelhet (lásd a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontot). Ezek a mellékhatások a kezelés folytatása során fokozatosan csökkennek.

Előfordulhat, hogy kap még

- **szteroidokat, antihisztaminokat vagy lázcsillapítókat** a mellékhatások enyhítésére.

A MabCampath adagját addig nem fogják emelni, amíg a mellékhatások nem enyhülnek.

A MabCampath-kezelés csökkentheti szervezete természetes ellenállóképességét a fertőzésekkel szemben

- **antibiotikumokat és vírusellenes szereket** kaphat, amelyek fokozott védelmet nyújthatnak Önnek.

A MabCampath-tal történő kezelés időtartama alatt és azt követően legalább 2 hónapig ellenőrizni fogják Önnél a *CMV* (cytomegalovírus) nevű vírusfertőzés tüneteit.

Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja Önt, ha

- **szívbeteg vagy mellkasi fájdalmai** vannak és/vagy **vérnyomáscsökkentőt** szed, mivel a MabCampath kezelés alatt ezek a betegségek súlyosbodhatnak.
Az ilyen betegségben szenvedők esetén nagyobb a szívroham kockázata.
- korábban **kemoterápiás kezelésen** esett át vagy olyan **gyógyszereket** szedett, amelyek szedése esetén nagy a szívkárosodás kockázata, előfordulhat, hogy orvosa a MabCampath alkalmazása során szív működését figyelemmel kívánja kísérni (EKG, pulzusszám, testtömeg).
- egyéb mellékhatásokat tapasztal, leggyakrabban vérképződést idézhet elő a MabCampath alkalmazása.
Kezelőorvosa rendszeres vérvételekkel gondosan ellenőrizni fogja a kezelés hatását és az Ön egészségi állapotának változását.
- Ha Ön elmúlt 65 éves, mert előfordulhat, hogy kevésbé tűri a kezelést, mint más betegek.

Az infúzió beadása közben Önnél **allergiás vagy túlérzékenységi reakció** léphet fel a MabCampath oldattal szemben, különösen az oldatban található fehérjével szemben. Ha ez bekövetkezik, orvosa ezt kezelni fogja.

Mivel a MabCampath-kezelést követően bármilyen vérkészítménnyel történő **transzfúzió** (vérátömlesztés) esetén fennáll a halálos kimenetelű reakció lehetősége, javasolt, hogy a transzfúziót megelőzően tájékozódjon orvosánál a **vérkészítmények besugárzásával** kapcsolatban. Közlje orvosával, ha a transzfúziót követően bármilyen szokatlan tünetet vesz észre.

A MabCampath nem ajánlott 17 év alatti gyermekeknek vagy azon betegeknek, akik vese- vagy májbetegségben szenvednek.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélküli kapható készítményeket is.

Nem kaphat MabCampath-ot, ha a megelőző 3 hétben bármilyen **más, daganatellenes gyógyszerrel** kezelték.

A kezelés alatt és annak befejezése után még legalább 12 hónapig élő vírust tartalmazó védőoltást nem kaphat. Mielőtt bármilyen védőoltást kapna, beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A MabCampath terhesség alatt nem alkalmazható, ezért ha Ön:

- terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, ezt azonnal jeleznie kell kezelőorvosának.
- fogamzóképes nő vagy termékeny férfi, hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia már a kezelés megkezdése előtt, annak ideje alatt, illetve az azt követő 6 hónapban.

Szoptatás

A kezelés megkezdésekor be kell fejeznie a szoptatást, és nem is szoptathat újra a kezelés befejeztét követő 4 héten belül, továbbá, amíg nem beszélte meg orvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MabCampath-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor óvatosságnak kell lennie, mivel zavartság és álmoság jelentkezését figyelték meg. Ebben a kérdésben kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A MABCAMPATH-OT?

A MabCampath-ot infúzióan keresztül juttatják az Ön egyik vénájába (lásd az orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szóló információkat is).

Minden egyes alkalommal körülbelül 2 órát vesz igénybe, amíg a MabCampath-ot tartalmazó infúziós oldat teljes mennyisége bekerül a vérkeringésbe.

A MabCampath-kezelés - állapotának változásától függően - akár **12 hétig** is tarthat.

Az első héten kezelőorvosa lassan emelni fogja a MabCampath adagot annak érdekében, hogy csökkentse a mellékhatások előfordulásának lehetőségét, és, hogy szervezete jobban tolerálhassa a MabCampath-ot.

Ha korai mellékhatásokat észlel, a kezdeti kisebb adagokat ismételtetik majd mindaddig, amíg a mellékhatások el nem múlnak, vagy erősségük nem csökken. Kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja Önt, és eldönti, milyen adagban kell adnia Önnek a MabCampath-ot a kezelés teljes ideje alatt.

Ha az előirtánál több MabCampath-ot alkalmazott

Kezelőorvosa megfelelő kezelésben részesíti Önt bármely mellékhatás fellépése esetén.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszernek, a MabCampath-nak is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek..

Kezelőorvosa más gyógyszereket is adhat Önnek, vagy megváltoztathatja a MabCampath adagolását, hogy csökkentse a kezelés mellékhatásait. (Lásd a 2. „A MabCampath fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” pontban.)

A **súlyos mellékhatások**, köztük a nehézlégzés, a tüdőgyulladás, a rendkívüli légszomj, az eszméletvesztés, a szívroham, a vörösvértestek- és a vérlemezkék számának csökkenése, fertőzések, az agyban kialakuló bevérzés (koponyaűri vérzés) végzetes kimenetellel is előfordultak. A túlságosan aktív immunrendszerrel kapcsolatos betegségek esetén előfordulhat, hogy az immunrendszer megtámadja a saját szervezetét, ami csökkentheti a vörösvértestek, a vérlemezkék és/vagy a fehérvérsejtek számát, valamint idegrendszeri rendellenességeket is okozhat, és ezek az esetek is lehetnek halálos kimenetelűek. **Azonnal forduljon orvosához, ha ezen tünetek bármelyikét észleli.**

Emellett vörös vértesteket elpusztítani képes antitestek jelenlétét kimutató laboratóriumi vizsgálat (Coombs-teszt) pozitív eredményeiről is beszámoltak.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 kezelt betegből legalább 1-nél előfordult a klinikai vizsgálatokban):

Rendszerint ezen mellékhatások egyike vagy akár több is jelentkezhet a kezelés megkezdését követő első héten:

- láz, hidegrázás/borzongás, izzadás, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás, alacsony fehérvérsejt-, ill. vörösvértestszám-szintek, fertőzések beleértve a tüdőgyulladást és a vérmérgezést, szájnyálkahártya irritációja és/vagy felhólyagosodása, alacsony vérlemezkésszám, fáradtság, bőrkiütés, bőrvizketés, a bőrön jelentkező, vörös színű kiemelkedő elváltozások (léziók), légszomj, fejfájás, hasmenés és étvágytalanság.

Ezek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és a kezelés folytatása során fokozatosan enyhülnek.

Gyakori mellékhatások (minden 100 kezelt betegből 1-10 betegnél fordult elő a klinikai vizsgálatokban):

- magas vérnyomás, magas vagy alacsony pulzusszám, szívdobogásérzés, érgörcs
- az arc bőr kivörösödése, véraláfutások
- az ízérzés megváltozása
- a tapintásérzet csökkenése
- szédülés, forgó jellegű szédülés, ajulás, remegő-, reszkető mozgás, nyugtalanság
- a szem gyulladása (pl. kötőhártya-gyulladás)
- bizsergő, tűszúrászerű érzés vagy égő érzés a bőrön
- májfunkciós értékek kórossá válása, székrekedés, emésztési zavar, fokozott bélgáztermelődés
- a tüdő, a torok és/vagy az orrmelléküregek gyulladása, irritációja és/vagy légtartalmának csökkenése, a szervek alacsony oxigénellátottsága, köhögés, véres köpet
- hasi vérzések (pl. a gyomorban és a belekben)
- az infúzió helyén kialakuló bőrpír, duzzanat, fájdalom, véraláfutás, gyulladás
- általános rossz közérzet, gyengeség, a test különböző helyein fellépő fájdalom (izom-, hát-, mellkasi-, csont-, ízületi, gyomor- és bélfájdalom)
- testtömeg-csökkenés, kiszáradás, szomjúságérzet, bokatáji duzzanat, hőingadozás-érzés, alacsony kalcium- vagy nátriumszint a vérben
- influenzaszerű tünetek
- tályog, bőrpír vagy allergiás bőrreakció, a bőr felhólyagosodása
- zavartság, szorongás, depresszió, álmatlanság

Nem gyakori mellékhatások (minden 1000 kezelt betegből 1-10 betegnél fordult elő a klinikai vizsgálatokban):

- csontvelő-rendellenességek
- szívbetegségek (szívmegállás, szívroham, szívelégtelenség, szívritmuszavar)
- vérképzőszervi zavarok (kóros véralvadás, fehérjesszint-csökkenés, alacsony káliumszint)

- magas vércukorszint, súlyosbodó cukorbetegség
- a fogíny gyulladása és vérékenysége, nyelven kialakuló hólyagok, orrvérzés
- folyadékfelhalmozódás a tüdőben, hörgő légzés, orrfolyás, kóros eltérések a tüdőben, nyirokcsomó-rendellenességek
- idegesség, kóros gondolkodás
- szem körüli duzzanat
- fülcsengés, nagyothallás
- csuklás, böfögés
- rekedtség
- veseműködési zavar
- vékonybél-bénulás
- impotencia
- ájulás, bizonytalan járás, izomtónus-fokozódás
- rendellenesen fokozott vagy megváltozott tapintásérzék
- rendellenes érzékelés/érzés vagy mozgás
- fájdalmas vizelés, gyenge vizeletsugár, gyakori vizelés, véres vizelet, inkontinencia (akaratlan vizelés)
- a daganatszétáradási tünetegyüttes (anyagcsere-zavar, ami deréktáji fájdalommal és véres vizeletürítéssel kezdődhet).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A MABCAMPATH-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon és az ampulla címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a MabCampath-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A MabCampath-ot a hígítást követő 8 órán belül fel kell használni. Ezalatt az oldat 15°C - 30°C hőmérsékleten vagy hűtőszekrényben is tárolható.

Ne használja fel a MabCampath oldatot, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét lát az oldatban vagy elszíneződést észlel.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. A szűkegtelenné vált gyógyszereket orvosa illetve az egészségügyi személyzet semmisíti meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a MabCampath

A készítmény **hatóanyaga** az alemtuzumab.

30 mg alemtuzumab milliliterenként. 30 mg/ml alemtuzumab ampullánként.

Egyéb összetevők: nátrium-edetát, poliszorbát 80, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát és injekcióhoz való víz.

Milyen a MabCampath készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A MabCampath üvegampullában tárolt koncentrált oldat infúzió céljára.

Minden doboz MabCampath 3 ampullát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

Nederland
Genzyme Europe 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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A kezelés első hetében a MabCampath-ot emelkedő dózisokban kell adagolni: 3 mg az 1. napon, 10 mg a 2. napon és 30 mg a 3. napon, feltéve, hogy a beteg mindegyik dózist jól tolerálja. Ezt követően az ajánlott dózis 30 mg hetente 3-szor, másnaponta alkalmazva, legfeljebb 12 héten át.

Az alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e szilárd részecskéket, ill. tartalma nem színeződött-e el. Ha szilárd részecskék észlelhetők, vagy a koncentrátum elszíneződött, az injekciós üveg nem használható fel.

A MabCampath nem tartalmaz antimikrobás konzerválószer, ezért ajánlott, hogy a MabCampath-ból az intravénás infúzió készítése aseptikus technikát alkalmazva történjen, és, hogy a hígított oldat

beadására az elkészítéstől számított 8 órán belül kerüljön sor, továbbá, hogy a készítmény tárolása fénytől védett körülmények között történjen. Az injekciós üveg tartalmának szükséges mennyiségét steril, alacsony fehérjekötődésű, nem rostos, 5 µg-os szűrőn keresztül 100 ml 0,9% (9 mg/ml) nátrium-klorid infúziós oldathoz vagy 5% glükóz infúziós oldathoz kell hozzáadni. Az infúziós zsákot óvatosan fel kell fordítani, hogy az oldat jól összekeveredjen. Különösen vigyázni kell a kész oldat sterilizálásának biztosítására, mivel az nem tartalmaz antimikrobás konzerválószer.

Egyéb gyógyszerkészítmények nem adhatók a MabCampath oldatos infúzióhoz, ill. nem adhatók be egyidejűleg, azonos intravénás infúziós szerelékben.

A MabCampath oldat felhasználása és elkészítése során óvatosan kell eljárni. Gumikesztyű és védőszemüveg használata ajánlott az injekciós üveg eltörése vagy az oldat más okból történő véletlen kiömlése esetén bekövetkező expozíció elkerülése érdekében. Terhes, vagy gyermeket vállalni szándékozó nők nem dolgozhatnak MabCampath-tal.

A kezeléssel és a megsemmisítéssel kapcsolatos eljárásokat követni kell. Bármilyen kiömlött vagy fel nem használt anyagot elégetéssel kell megsemmisíteni.