

Medicinal product no longer authorised

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

MabCampath 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml inniheldur 10 mg af alemtuzumabi

Hver lykja inniheldur 30 mg af alemtuzumabi

Alemtuzumab er erfðafræðilega myndað, manna, einstofna IgG1-kappa mótefni sértækt fyrir 21-28 kD glýkóprótein (CD52) á yfirborði eítílfrumna. Mótefnið er myndað í spendýrafrumulausn (úr eggjastokkum kínaverskra hamstra) í næringaræti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Litlaust eða ljósgult þykkni

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

MabCampath er ætlað til meðferðar sjúklinga með langvarandi B-eítílfrumuhvítblæði (B-CLL) þar sem samsett krabbameinslyfjameðferð með flúdarabíni hentar ekki.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

MabCampath-meðferð skal fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af krabbameinslyfjameðferð.

#### Skammtar

Í fyrstu viku meðferðar skal gefa stækkandi skammta af MabCampath: 3 mg á fyrsta degi, 10 mg á öðrum degi og 30 mg á þriðja degi, ef skammtar þolast vel. Eftir það er mælt með 30 mg skammti á dag, þrisvar í viku, annan hvern dag, að hámarki í 12 vikur.

Skammtastækkun upp í 30 mg næst hjá flestum sjúklingum á 3-7 dögum. Ef samt sem áður koma í ljós bráðar, í meðallagi eða alvarlegar aukaverkanir eins og blóðþrýstingsfall, kuldahrollur, sótthiti, mæði, kalda, útbrot og berkjukrampi (sumar sökum cytókínlosunar), við annaðhvort 3 mg eða 10 mg skammta, skal áður en skammtarnir eru stækkaðir meira, halda áfram með sömu skammta daglega þar til þeir þolast vel áður en reynt er að auka þá frekar (sjá kafla 4.4).

Miðgildi meðferðarlengdar var 11,7 vikur hjá sjúklingum í fyrstu meðferð og 9,0 vikur hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð áður.

Þegar rannsóknagildi og klínísk skilmerki hjá sjúklingi gefa til kynna fulla svörun skal hætta MabCampath-gjöf og fylgja sjúklingi eftir. Ef sjúklingi fer fram í fyrstu (þ.e. fær hlutasvörun eða sjúkdómurinn verður stöðugur) og kemst síðan í viðvarandi, óbreytt ástand án framfara í 4 vikur eða lengur skal hætta MabCampath-gjöf og fylgja sjúklingi eftir. Hætta skal MabCampath-meðferð ef sjúkdómurinn versnar.

#### Samhliða notkun annarra lyfja

### Lyfjaforgjöf

Gefa á sjúklingum stera til inntöku eða í bláæð, viðeigandi andhistamínlyf og verkjalyf, 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli með MabCampath á meðan skammtastækkun stendur yfir og eftir það eins og klínískt á við (sjá kafla 4.4).

### Fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja

Sýklalyf og veirusýkingalyf ætti venjubundið að gefa öllum sjúklingum meðan á meðferð stendur og eftir meðferðina (sjá kafla 4.4).

### Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum

Vegna þess hvernig MabCampath verkar er ekki mælt með neinum skammtabreytingum við alvarlegum tilfellum eitilfrumnafæðar.

Við alvarlega sýkingu eða alvarleg eituráhrif á blóð skal rjúfa MabCampath-gjöf þar til ástandið hefur lagast. Mælt er með að MabCampath-gjöf sé rofin hjá sjúklingum sem fá blóðflögufækkun niður fyrir  $< 25.000/\mu\text{L}$  eða beina lækkun á fjölda daufkyrninga (ANC) í  $< 250/\mu\text{L}$ . MabCampath-gjöf má hefja aftur eftir að sýkingin er læknuð eða eitrunin gengin yfir. Hætta skal notkun MabCampath algjörlega ef upp kemur sjálfsnæmisblóðleysi eða sjálfsnæmisblóðflagnafæð. Eftirfarandi tafla sýnir þá aðferð sem mælt er með við breytingu skammta eftir að eituráhrif á blóð hafa komið í ljós meðan á meðferð stendur:

| Eituráhrif á blóð                                                                                                                                                                                            | Skammtabreytingar*                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fjöldi daufkyrninga (ANC) $< 250/\mu\text{L}$ og/eða blóðflögur $\leq 25.000/\mu\text{L}$                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                         |
| Fyrsta skipti                                                                                                                                                                                                | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 30 mg MabCampath þegar fjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ og blóðflagnafjöldi kominn í $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Annað skipti                                                                                                                                                                                                 | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 10 mg MabCampath þegar fjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ og blóðflagnafjöldi kominn í $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Þriðja skipti                                                                                                                                                                                                | Hættið meðferð með MabCampath                                                                                                                                                           |
| $\geq 50\%$ lækkun frá grunngildi hjá sjúklingum sem hófu meðferð með grunngildið $\leq 250/\mu\text{L}$ fyrir fjölda daufkyrninga (ANC) og/eða grunngildið $\leq 25.000/\mu\text{L}$ fyrir blóðflagnafjölda |                                                                                                                                                                                         |
| Fyrsta skipti                                                                                                                                                                                                | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 30 mg MabCampath þegar grunngildum hefur verið náð                                                                             |
| Annað skipti                                                                                                                                                                                                 | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 10 mg MabCampath þegar grunngildum hefur verið náð                                                                             |
| Þriðja skipti                                                                                                                                                                                                | Hættið meðferð með MabCampath                                                                                                                                                           |

\*Ef meðferð er hætt í  $\geq 7$  daga skal hefja MabCampath-gjöf að nýju með 3 mg og hækka þá upp í 10 mg og síðan upp í 30 mg eftir því hvernig þolist.

### Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ráðleggingar eru eins og greint er frá að ofan fyrir fullorðna. Fylgjast ætti vel með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarsemi

Engar rannsóknir hafa farið fram.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MabCampath hjá börnum yngri en 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

MabCampath-lausnina skal útbúa samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í kafla 6.6. Lyfið á að gefa með innrennsli í bláæð á um það bil 2 klukkustundum.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir alemtuzumabi, músapróteinum eða einhverju hjálparefnum.
- Virkar, almennar sýkingar.
- Alnæmisveirusýking (HIV).
- Virk, síðkomin illkynja æxli.
- Þungun.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Bráðar aukaverkanir, sem geta komið fyrir við fyrstu stækkun skammta og sumar vegna losunar cýtókína eru lágur blóðþrýstingur, kuldahtrollur, sótthiti, mæði, kalda og útbrot. Aðrar aukaverkanir eru ógleði, ofsakláði, uppköst, þreyta, mæði, höfuðverkur, kláði, niðurgangur og berkjukrampar. Tíðni aukaverkana við innrennsli var mest í fyrstu viku meðferðar og minnkaði aðra og þriðju vikuna bæði hjá sjúklingum sem fengu MabCampath sem fyrstu meðferð og þeim sem fengið höfðu meðferð áður.

Ef þessir kvillar eru í meðallagi miklir eða alvarlegir skal halda áfram með sömu skammta og með viðeigandi forlyfjagjöf, áður en skammtar eru stækkaðir, þar til hver skammtur þolist vel. Ef meðferð er hætt lengur en í 7 daga skal gefa MabCampath á ný í hægt stækkandi skömmtum.

Tímabundinn lágþrýstingur (blóðþrýstingslækkun) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá MabCampath. Auðsýna skal gætni við meðferð sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartaöng og/eða hjá sjúklingum sem fá háþrýstingsmeðferð. Dæmi eru um kransæðastíflu og hjartastopp í tengslum við innrennsli MabCampath hjá ofangreindum sjúklingum.

Mat og áframhaldandi eftirlit með hjartastarfsemi (t.d. hjartaómskoðun, hjartsláttur og líkamsþyngd) skal haft í huga hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með efnum sem geta stuðlað að eitruverkunum á hjarta.

Mælt er með því að sjúklingum séu gefnir sterar sem forlyf, um munn eða í bláæð, 30-60 mín. fyrir hvert MabCampath innrennsli á meðan verið er að auka skammta og eins og þörf er á samkvæmt klínísku mati. Hætta má steraanotkun ef við á þegar skammtahækkun hefur verið náð. Auk þess má gefa andhistamín um munn, t.d. 50 mg difenhýDRAMÍN og verkjalyf, t.d. 500 mg parasetamól. Í þeim tilfellum þar sem alvarlegir fylgikvillar tengdir innrennsli eru viðvarandi má lengja innrennslistímann upp í 8 klst. frá þeim tíma þegar MabCampath var blandað til innrennslis.

Alvarleg eitilfrumufækkun er óhjákvæmileg afleiðing af lyfjafræðilegum áhrifum MabCampath og getur varað lengi. Fjöldi CD4- og CD8-T-frumna fer vaxandi frá 8-12 viku meðferðar og heldur áfram

að jafnast í nokkra mánuði eftir lok meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá MabCampath sem fyrstu meðferð hafði CD4+ fjöldinn  $\geq 200$  frumur /  $\mu\text{l}$  náðst 6 mánuðum eftir meðferð en 2 mánuðum eftir meðferð var miðgildið hins vegar 183 frumur /  $\mu\text{l}$ . Hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og fengu MabCampath var miðgildi tímans til að ná gildinu 200 frumur /  $\mu\text{l}$  er 2 mánuðir frá síðasta innrennsli með MabCampath en það kann að taka meira en 12 mánuði að koma á svipuðu gildi og áður en meðferð hófst. Þetta kann að valda tækifærissýkingum hjá sjúklingum. Mælt er sterklega með fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu (t.d. trímétóprím/súlfametoxazóli 1 tafla tvisvar á dag, þrisvar í viku, eða annarri sjúkdómsvörn gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jiroveci* og virks lyfs gegn áblástursótt, t.d. 250 mg af famcíclovíri tvisvar á dag), á meðan á meðferð stendur í að minnsta kosti 2 mánuði eftir lok meðferðar með MabCampath eða þar til CD4+ fjöldi er kominn upp í 200 frumur /  $\mu\text{l}$  eða meira hvort sem kemur síðar.

Líkur á aukinni hættu á aukaverkunum vegna sýkinga aukast mögulega eftir meðferð með mörgum krabbameins- eða líffræðilegum lyfjum.

Vegna hættu á hýsilsótt sem tengist blóðgjöf (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease – TAGVHD) er mælt með að sjúklingar sem hafa fengið meðferð með MabCampath fái geislað blóð eða blóðhluta

Ekki er sjálfgefið að líta beri á einkennalausan CMV-veirudreyra, sem er staðfestur með rannsóknastofuprófi, sem alvarlega sýkingu og að rjúfa verði meðferð. Halda skal áfram að leggja klínískt mat á einkenni CMV-sýkingar á meðan MabCampath meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Tímabundin daufkyrningafæð af gráðu 3 eða 4 kemur mjög oft fram eftir 5-8 vikur frá upphafi meðferðar. Tímabundin blóðflagnafæð af gráðu 3 eða 4 kemur mjög oft fram á fyrstu tveim vikum meðferðar og fer síðan að lagast hjá flestum sjúklingum. Þess vegna er ástæða til að fylgjast með blóðhag hjá sjúklingunum. Ef alvarleg eiturrhif á blóð koma fram skal rjúfa MabCampath-meðferð þar til ástandið hjaðnar. Meðferð má hefja aftur eftir að eiturrhifin á blóðið hafa hjaðnað (sjá kafla 4.2). Hætta skal notkun MabCampath algjörlega ef upp kemur sjálfsnæmisblóðleysi eða sjálfsnæmisblóðflagnafæð.

Blóðfrumutalningu og blóðflagnatalningu skal gera með reglulegu millibili meðan á MabCampath-meðferð stendur og oftast hjá sjúklingum sem fá frumufæð.

Ekki er mælt með því að reglubundið og skipulegt eftirlit með CD52-tjáningu sé hluti af venjubundinni klínískri starfsemi. Samt sem áður gæti verið skynsamlegt að staðfesta CD52-tjáningu ef endurtekin meðferð er fyrirhuguð. Í fyrirliggjandi gögnum um sjúklinga sem fengu MabCampath sem fyrstu meðferð sást hvorki minnkun á CD52-tjáningu um það leyti þegar sjúkdómurinn tók að versna né við andlát sjúklings.

Sjúklingar geta verið með ofnæmi eða sýnt ofnæmisviðbrögð gegn MabCampath og gegn mýsa- eða kímeru- einstofna mótefnum.

Nauðsynlegt er að hafa tiltæk lyf til meðferðar á ofnæmisviðbrögðum og að grípa til neyðarúrræða ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á lyfjagjöf stendur (sjá kafla 4.2).

Karlar og konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með MabCampath stendur og í 6 mánuði eftir hana (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Rannsóknir, sem sérstaklega fást við áhrif aldurs á MabCampath-losun og eiturrhif, hafa ekki verið gerðar. Almennt þola eldri sjúklingar (eldri en 65 ára) frumueyðandi meðferð verr en yngri sjúklingar. Þar sem langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) kemur oft fyrir í þessum eldri aldurshópi verður að fylgjast vel með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). Í rannsóknum á sjúklingum í fyrstu meðferð og á þeim sem höfðu fengið meðferð áður sást enginn verulegur aldurstengdur munur á öryggi og verkun, en gagnagrunnarnir eru litlir.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þótt formlegar rannsóknir á milliverkunum MabCampath við önnur lyf hafi ekki farið fram eru klínískt marktækar milliverkanir MabCampath við önnur lyf eru ekki þekktar. Vegna þess að MabCampath er erfðataknilega framleitt mannaaðlagað prótín ætti ekki að þurfa að gera ráð fyrir P450-miðluðum milliverkunum við lyf. Mælt er samt með því að MabCampath sé ekki gefið innan þriggja vikna frá notkun annarra krabbameinslyfja.

Þótt það hafi ekki verið rannsakað er mælt með því að sjúklingar séu ekki bólusettir með lifandi veirubóluefni á a.m.k. næstu 12 mánuðum eftir að MabCampath-meðferð lýkur. Hæfnin til að sýna frumkomið eða síðkomið mótefnasvar við bóluefni hefur ekki verið rannsökuð.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Ekki má nota MabCampath á meðgöngu. Þekkt er að manna-IgG fari gegnum fylgju; MabCampath getur einnig farið gegnum fylgju og þannig valdið tæmingu B- og T-eitilfrumna hjá föstri. Rannsóknir á áhrifum MabCampath á æxlun hjá dýrum hafa ekki verið gerðar. Ekki er vitað hvort MabCampath veldur fósturskemmdum sé það gefið þunguðum konum.

Karlar og konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með MabCampath stendur og í 6 mánuði eftir hana (sjá kafla 5.3).

##### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort MabCampath er útskilið í brjóstamjólk. Brjóstagjöf skal hætt meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti í fjórar vikur eftir að MabCampath-meðferð lýkur.

##### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir til að meta áhrif MabCampath á frjósemi. Ekki er vitað hvort MabCampath hafi áhrif á æxlunargetu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar ber að viðhafa varúð þar sem tilkynnt hefur verið um um rugl og svefnhöfða.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Í töflunum hér á eftir koma fram aukaverkanir eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA kerfinu (MedDRA SOC). Tíðnin byggist á gögnum úr klínískum rannsóknum. Það MedDRA heiti sem helst á við er notað til að lýsa ákveðinni aukaverkun og samheitum hennar, sem og skyldu ástandi.

Tíðni er skilgreind sem mjög algeng ( $\geq 1/10$ ), algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæf ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Engar upplýsingar eru fyrir hendi varðandi atvik sem hafa lægri tíðni vegna stærðar rannsóknarhópsins,  $n=147$  hjá sjúklingum í fyrstu meðferð og  $n=149$  hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður.

Algengustu aukaverkanir sem greint er frá við notkun MabCampath eru: Innrennslistengdar aukaverkanir (hiti, hrollur, lágþrýstingur, ofsakláði, ógleði, útbrot, hraðtaktur, mæði), frumufæð (daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi), sýkingar (CMV-veirudreyri, CMV-sýking, aðrar sýkingar), einkenni frá meltingarfærum (ógleði, uppköst, kviðverkir) og einkenni frá taugakerfi (svefnleysi, kvíði). Algengustu aukaverkanir eru frumufæð, innrennslistengdar aukaverkanir og ónæmisbæling/sýkingar.

### Aukaverkanir hjá sjúklingum í fyrstu meðferð

Upplýsingar um öryggi hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð byggjast á aukaverkunum sem komu fyrir í slembaðri samanburðarrannsókn sem í tóku þátt 147 sjúklingar sem fengu MabCampath eitt sér í 30 mg skammti í bláæð þrisvar sinnum í viku í allt að 12 vikur, þ.m.t. skammtaaukningartímabilið. Um það bil 97% sjúklinga í fyrstu meðferð fengu aukaverkanir; algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum í fyrstu meðferð komu yfirleitt fram í fyrstu viku meðferðar.

Innan tíðniflokka eru taldar upp þær aukaverkanir sem komu fram við meðferðina með MabCampath og innan 30 daga eftir að meðferð lauk og eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Líffæraflokkur                         | Mjög algengar   | Algengar                 | Sjaldgæfar                                     |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | CMV veirudreyri | Lungnabólga              | Blóðsýking                                     |
|                                        | CMV sýking      | Berkjubólga              | Klasahnettlu-bakteríudreyri                    |
|                                        |                 | Kokbólga                 | Berklar                                        |
|                                        |                 | Hvítsveppasýking í munni | Berkjulungnabólga                              |
|                                        |                 |                          | Herpessýking í auga                            |
|                                        |                 |                          | Sýking af völdum betahemólýtískra streptokokka |
|                                        |                 |                          | Hvítsveppasýking                               |
|                                        |                 |                          | Hvítsveppasýking í kynfærum                    |
|                                        |                 |                          | Þvagfærasýking                                 |
|                                        |                 |                          | Blöðrubólga                                    |
|                                        |                 |                          | Búksveppir                                     |
|                                        |                 |                          | Nefkoksbólga                                   |
|                                        |                 |                          | Nefslímubólga                                  |
| Blóð og eitlar                         |                 | Daufkyrningafæð með hita | Kyrningahrap                                   |
|                                        |                 | Daufkyrningafæð          | Eitilfrumnafæð                                 |
|                                        |                 | Hvítfrumnafæð            | Eitlakvilli                                    |
|                                        |                 | Blóðflagnafæð            | Blóðnasir                                      |
|                                        |                 | Blóðleysi                |                                                |
| Ónæmiskerfi                            |                 |                          | Bráðafnæmi                                     |
|                                        |                 |                          | Ofnæmi                                         |
| Efnaskipti og næring                   |                 | Þyngdartap               | Æxlislýsuheilkenni                             |
|                                        |                 |                          | Blóðsykurshækkun                               |
|                                        |                 |                          | Minnkað heildarprótín                          |
|                                        |                 |                          | Lystarleysi                                    |
| Geðræn vandamál                        |                 | Kvíði                    |                                                |
| Taugakerfi                             |                 | Yfirlið                  | Svimi                                          |
|                                        |                 | Sundl                    |                                                |
|                                        |                 | Skjálfti                 |                                                |
|                                        |                 | Dofi/náladofi            |                                                |
|                                        |                 | Skert snertiskyn         |                                                |
|                                        |                 | Höfuðverkur              |                                                |
| Augu                                   |                 |                          | Tárubólga                                      |
| Hjarta                                 |                 | Blámi                    | Hjartastopp                                    |
|                                        |                 | Hægsláttur               | Kransæðastífla                                 |
|                                        |                 | Hraðsláttur              | Hjartaöng                                      |
|                                        |                 | Skútahraðsláttur         | Gáttatif                                       |

| Líffæraflokkur                                  | Mjög algengar           | Algengar         | Sjaldgæfar                        |
|-------------------------------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                                 |                         |                  | Hjartsláttartruflun ofan slegils  |
|                                                 |                         |                  | Skútahægsláttur                   |
|                                                 |                         |                  | Aukaslög ofan slegla              |
| Æðar                                            | Lækkaður blóðþrýstingur | Háþrýstingur     | Stöðubundinn lágþrýstingur        |
|                                                 |                         |                  | Hitaroði í andliti og/eða á hálsi |
|                                                 |                         |                  | Roði                              |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti               |                         | Berkjukrampi     | Súrefnisskortur                   |
|                                                 |                         | Mæði             | Fleiðruvökvi                      |
|                                                 |                         |                  | Raddtruflun                       |
|                                                 |                         |                  | Nefrennsli                        |
| Meltingarfæri                                   | Ógleði                  | Uppköst          | Garnarstífla                      |
|                                                 |                         | Kviðverkir       | Ónot í munni                      |
|                                                 |                         |                  | Ónot í maga                       |
|                                                 |                         |                  | Niðurgangur                       |
| Húð og undirhúð                                 | Ofsakláði               | Ofnæmishúðbólga  | Kláðaútbrot                       |
|                                                 | Útbrot                  | Kláði            | Dröfnuörðuútbrot                  |
|                                                 |                         | Ofsviti          | Útbrot ásamt roða                 |
|                                                 |                         | Roði             | Húðbólga                          |
| Stoðkerfi og stoðvefur                          |                         | Vöðvaverkir      | Beinverkur                        |
|                                                 |                         | Stoðkerfisverkir | Liðverkur                         |
|                                                 |                         | Bakverkir        | Stoðkerfisbrjóstverkur            |
|                                                 |                         |                  | Vöðvakrampar                      |
| Nýru og þvagfæri                                |                         |                  | Minnkuð þvagmyndun                |
|                                                 |                         |                  | Þvaglátatregða                    |
| Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið | Sótthiti                | Þreyta           | Slímhúðarbólga                    |
|                                                 | Kuldahrollur            | Máttleysi        | Mar á stungustað                  |
|                                                 |                         |                  | Staðbundinn bjúgur                |
|                                                 |                         |                  | Bjúgur á stungustað               |
|                                                 |                         |                  | Slen                              |

Greint hefur verið frá bráðum viðbrögðum við innrennsli svo sem sótthita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum, lágþrýstingi, þreytu, útbrotum, ofsakláða, mæði, höfuðverk, kláða og niðurgangi. Flest þessara viðbragða eru væg eða í meðallagi af alvarleika. Bráð viðbrögð við innrennsli eiga sér yfirleitt stað í fyrstu viku meðferðar og dregur síðan smám saman úr þeim. Viðbrögð af 3. eða 4. gráðu við innrennsli eru sjaldgæf eftir fyrstu viku meðferðar.

#### Aukaverkanir hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð

Upplýsingar um öryggi hjá B-CLL-sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð eru byggð 149 sjúklingum sem tóku þátt í einarma MabCampath rannsóknum (rannsóknum 1, 2 og 3). Búast má við að meira en 80% sjúklinga sem fengið hafa meðferð fái aukaverkanir; algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá verða yfirleitt í fyrstu viku meðferðar.

.Í hverjum tíðnihópi eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst og svo koll af kolli.

| Líffæraflokkur                         | Mjög algengar | Algengar                               | Sjaldgæfar     |
|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|----------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Blóðsýking    | CMV-sýking                             | Bakteríusýking |
|                                        | Lungnabólga   | Sýking af völdum Pneumocystis jiroveci | Veirusýking    |



| Líffæraflokkur                                       | Mjög algengar  | Algengar                        | Sjaldgæfar                                         |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                      | Áblásturssótt  | Bjúgbólga í lungum              | Húðsveppasýking                                    |
|                                                      |                | Sveppasýking                    | Barkakýlisbólga                                    |
|                                                      |                | Hvítsveppa-sýking               | Nefslímubólga                                      |
|                                                      |                | Ristill                         | Naglsveppur                                        |
|                                                      |                | Graftarkýli                     |                                                    |
|                                                      |                | Þvagfærasýking                  |                                                    |
|                                                      |                | Skútabólga                      |                                                    |
|                                                      |                | Berkjubólga                     |                                                    |
|                                                      |                | Sýking í efri hluta öndunarfæra |                                                    |
|                                                      |                | Kokkbólga                       |                                                    |
|                                                      |                | Sýking                          |                                                    |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) |                |                                 | Eitlaæxlislíkur kvilli                             |
| Blóð og eitlar                                       | Kyrningafæð    | Daufkyrninga-fæð með hita       | Vanmyndun blóðkorna í beinmerg                     |
|                                                      | Blóðflagna-fæð | Blóðfrumnafæð                   | Dreifð blóðstorknun                                |
|                                                      | Blóðleysi      | Hvítfrumnafæð                   | Rauðalosblóð-leysi, lækkað haptóglóbín             |
|                                                      |                | Eitilfrumu-fækkun               | Beinmergs-bæling                                   |
|                                                      |                | Purpuri                         | Blóðnasir                                          |
|                                                      |                |                                 | Tannholds-blæðing                                  |
|                                                      |                |                                 | Afbrigðilegar niðurstöður úr rannsóknum á blóðmynd |
| Ónæmiskerfi                                          |                |                                 | Ofnæmisvið-brögð                                   |
|                                                      |                |                                 | Alvarlegt ofnæmislost og önnur ofnæmis-viðbrögð    |
| Efnaskipti og næring                                 | Lystarleysi    | Blóðatríumlækkun                | Blóðkalíumlækkun                                   |
|                                                      |                | Blóðkalsíumlækkun               | Versnun sykursýki                                  |
|                                                      |                | Þyngdartap                      |                                                    |
|                                                      |                | Vökvatap                        |                                                    |
|                                                      |                | Þorsti                          |                                                    |
| Geðræn vandamál                                      |                | Rugl                            | Persónukenndarröskun                               |
|                                                      |                | Kvíði                           | Persónuleika-röskun                                |
|                                                      |                | Þunglyndi                       | Afbrigðilegar hugsanir                             |
|                                                      |                | Svefnhöfgi                      | Getuleysi                                          |
|                                                      |                | Svefnleysi                      | Taugaveiklun                                       |
| Taugakerfi                                           | Höfuðverkur    | Svimi                           | Yfirlið                                            |
|                                                      |                | Sundl                           | Óeðlilegt göngulag                                 |
|                                                      |                | Skjálfti                        | Trufluð vöðva-spenna                               |
|                                                      |                | Dofi/náladofi                   | Ofskynnæmi                                         |
|                                                      |                | Vanskynnæmi                     | Taugakvilli                                        |
|                                                      |                | Ofhreyfni                       | Breytt bragðskyn                                   |
|                                                      |                | Bragðskynsmissir                |                                                    |
| Augu                                                 |                | Tárubólga                       | Innri augnknattarbólga                             |
| Eyru og völundarhús                                  |                |                                 | Heyrnarleysi                                       |
|                                                      |                |                                 | Eyrnasuð                                           |
| Hjarta                                               |                | Hjartsláttarónot                | Hjartastopp                                        |
|                                                      |                | Hraðtaktur                      | Kransæðastífla                                     |

| Líffæraflokkur                                    | Mjög algengar           | Algengar                   | Sjaldgæfar                 |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                   |                         |                            | Gáttatitringur             |
|                                                   |                         |                            | Ofansleglahrað-taktur      |
|                                                   |                         |                            | Hjartsláttar-truflun       |
|                                                   |                         |                            | Hægur hjartsláttur         |
|                                                   |                         |                            | Afbrigðilegt hjartalínurit |
| Æðar                                              | Lækkaður blóðþrýstingur | Háþrýstingur               | Blóðþurrð í útlimum        |
|                                                   |                         | Æðakrampi                  |                            |
|                                                   |                         | Roði                       |                            |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Mæði                    | Súrefnisshortur            | Sog                        |
|                                                   |                         | Blóðhósti                  | Þrengsli í hálsi           |
|                                                   |                         | Berkjukrampar              | Lungnaíferð                |
|                                                   |                         | Hósti                      | Fleiðruvökvi               |
|                                                   |                         |                            | Minnkuð öndunarhljóð       |
|                                                   |                         |                            | Öndunarfæra-kvilli         |
| Meltingarfæri                                     | Uppköst                 | Meltingarfæra-blæðing      | Maga- og þarmabólga        |
|                                                   | Ógleði                  | Munnsárabólga              | Tungusár                   |
|                                                   | Niðurgangur             | Munnbólga                  | Tannholdsbólga             |
|                                                   |                         | Kviðverkur                 | Hiksti                     |
|                                                   |                         | Meltingartruflun           | Ropi                       |
|                                                   |                         | Hægðatregða                | Munnþurrkur                |
|                                                   |                         | Vindgangur                 |                            |
| Lifur og gall                                     |                         | Afbrigðileg lifrastarfsemi |                            |
| Húð og undirhúð                                   | Kláði                   | Blöðruútbrot               | Dröfnuörðu-útbrot          |
|                                                   | Ofsakláði               | Útbrot ásamt roða          | Húðkvilli                  |
|                                                   | Útbrot                  |                            |                            |
|                                                   | Ofsviti                 |                            |                            |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            |                         | Löðverkir                  | Verkur í fótlegg           |
|                                                   |                         | Vöðvaverkir                | Ofspenna vöðva             |
|                                                   |                         | Beinverkir                 |                            |
|                                                   |                         | Bakverkir                  |                            |
| Nýru og þvagfæri                                  |                         |                            | Blóðmiga                   |
|                                                   |                         |                            | Þvagleki                   |
|                                                   |                         |                            | Minnkuð þvagmyndun         |
|                                                   |                         |                            | Ofsamiga                   |
|                                                   |                         |                            | Afbrigðileg nýrnastarfsemi |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Kuldahrollur            | Verkur fyrir brjósti       | Lungnabjúgur               |
|                                                   | Sóttthiti               | Flensueinkenni             | Bjúgur á útlimum           |
|                                                   | Þreyta                  | Slímhúðarbólga             | Bjúgur umhverfis augu      |
|                                                   |                         | Bjúgur um munn             | Slímhúðarsár               |
|                                                   |                         | Bjúgur                     | Mar á stungustað           |
|                                                   |                         | Þröttleysi                 | Húðbólga á innrennslisstað |
|                                                   |                         | Slen                       | Verkur á innrennslisstað   |
|                                                   |                         | Breytt hitaskyn            |                            |
|                                                   |                         | Viðbrögð á stungustað      |                            |
|                                                   |                         | Verkur                     |                            |

Aukaverkanir sem komið hafa fram við eftirlit eftir markaðssetningu

Aukaverkanir við innrennsli: Alvarlegar og stundum banvænar aukaverkanir, m.a. berkjukrampi, súrefnisþurrð, yfirlíð, lungnaíferðir, brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome),

öndunarstopp, hjartadrep, óreglulegur hjartsláttur, bráð hjartabilun og hjartastopp, hafa komið fram. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um alvarlegt bráðaofnæmi og önnur ofnæmisviðbrögð svo sem bráðaofnæmislost og ofsabjúg eftir lyfjagjöf MabCampath. Draga má úr þessum einkennum eða koma í veg fyrir þau með forlyfjagjöf og ef skammtar eru stækkaðir smám saman (sjá kafla 4.4).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Alvarlegar, og stundum banvænar sýkingar af völdum veira (t.d. kirtlaveira, inflúensubróðir, lifrabólga B, fjölhreiðra hvítfrumuheilabólga (PML)), bakteríu- (þ.m.t. berkla- og afbrigðilegar berklabróðursýkingar, ígulgerlалungnabólga), frumdýra- (t.d. bogfrymilssótt) og sveppasýkingar (t.d. myglusveppasýking í nefi og heila (rhinocerebral mucormycosis)) hafa komið í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu þar með talin endurvakning undirliggjandi sýkinga. Ráðlögð fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu virðist verka vel til að draga úr hættu á sýkingum af völdum PCP og herpes sýkinga (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá eitilfrumnafjölgunarröskunum, stundum banvænum, af völdum Epstein Barr veiru.

Blóð og eitlar: Tilkynnt hefur verið um alvarlegar blæðingar.

Ónæmiskerfi: Greint hefur verið frá alvarlegu og stundum banvænu sjálfsnæmisástandi svo sem sjálfsnæmisblóðlýsublóðleysi, sjálfsnæmisblóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, *Guillain Barré* heilkenni og langvinnt form þess sem er langvinn, mergslíðursviptandi fjóltaugarótarbólga. Einnig hefur sést jákvætt Coombs-próf. Einnig hefur verið greint frá hýsilsótt sem tengist blóðgjöf (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease – TAGVHD).

Efnaskipti og næring: Greint hefur verið frá banvænu æxlislýsuheilkenni.

Taugakerfi: Greint hefur verið frá innankúpublæðingu sem var banvæn hjá sjúklingum með blóðflagnafæð.

Hjarta: Tilkynnt hefur verið um hjartabilun, hjartavöðvakvilla og minnkað útstreymisbrot hjá sjúklingum sem feng efni sem hafa eiturveðir á hjarta.

## 4.9 Ofskömmun

Sjúklingar hafa fengið endurtekna, einstaka skammta allt upp í 240 mg af MabCampath. Tíðni aukaverkana af gráðu 3 eða 4, svo sem sótthiti, blóðþrýstingsfall og blóðleysi, getur verið meiri hjá þessum sjúklingum. Ekki er þekkt sértækt mótefni gegn ofskömmun af MabCampath. Meðferð felst í því að hætta MabCampath-gjöf og gefa stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyflrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01X C04.

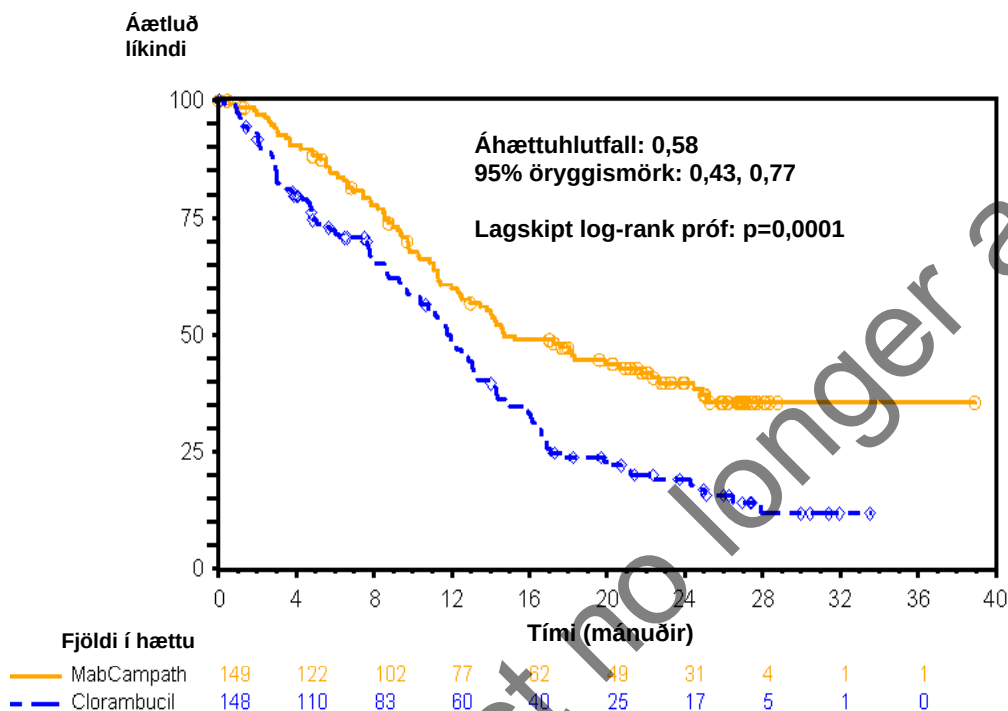
Alemtuzumab er erfðafræðilega myndað, manna, einstofna IgG- kappa mótefni sértækt fyrir 21-28 kD glýkóprótein (CD52) á yfirborði eitilfrumna sem fyrst og fremst kemur fyrir á yfirborði eðlilegra og illkynja B- og T-eitilfrumna í blóði. Alemtuzumab var myndað með því að setja sex samsvörunar-ákvarðandi svæði úr einstofna rottu-IgG2a inn í manna-IgG1 ónæmisglóbúlín-sameind.

Alemtuzumab veldur niðurbroti eitilfrumna með því að bindast CD52, yfirtjáðum, ekki-mótandi mótefnavaka sem er til staðar á yfirborði nær allra B- og T-eitilfrumna, auk einkjörnunga, hóstarkirtilsfrumna og stórra átrumna. Mótefnið leiðir til niðurbrots eitilfrumna með virkjun hjástoðar og mótefnaháðu, frumubundnu frumudrápi. Mótefnið hefur fundist í lágu hlutfalli (< 5%) á blóðkyrningum en ekki á rauðkornum eða blóðflögum. Alemtuzumab virðist ekki skemma stofnfrumur blóðmyndunar eða forstigsfrumur.

### B-CLL-sjúklingar í fyrstu meðferð

Öryggi og verkun MabCampath var metið í III stigs opinni, slembaðri samanburðarrannsókn hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð (höfðu ekki áður fengið meðferð) á Rai-stigi I-IV og sem þurftu á meðferð að halda (Rannsókn 4). Sýnt var fram á að MabCampath var betra en clorambucil, metið skv. fyrsta endpunkti, þ.e. lifun án versnunar sjúkdómsins (sjá mynd 1).

Mynd 1: Lifun án sjúkdómsframvindu hjá sjúklingum í fyrstu meðferð (eftir meðferðarhópum)



Aðrir (secondary) endapunktur voru hlutfall fullkominnar svörunar (CR) og heildarsvörunar (CR eða hlutasvörun) samkvæmt 1996 NCIWG skilmerkjum, það hve lengi svörun varaði tími fram að annarri meðferð og öryggi beggja meðferðararmanna.

Samantekt vegna sjúklinga í fyrstu meðferð, þýði og niðurstöður

|                                              | Óháð athugun á svörunarhlutfalli og því hve lengi svörun varaði |                      |            |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
|                                              | MabCampath<br>n=149                                             | Clorambucil<br>n=148 | P gildi    |
| Miðgildi aldurs (ár)                         | 59                                                              | 60                   | Á ekki við |
| Sjúkdómur á III/IV Rai stigi                 | 33,6%                                                           | 33,1%                | Á ekki við |
| Heildar svörunarhlutfall                     | 83,2%                                                           | 55,4%                | <0,0001*   |
| Fullkomin svörun                             | 24,2%                                                           | 2,0%                 | <0,0001*   |
| MRD neikvæð****                              | 7,4%                                                            | 0,0%                 | 0,0008*    |
| Hlutasvörun (PR)                             | 59,1%                                                           | 53,4%                | Á ekki við |
| Endingartími svörunar**, CR eða PR (mánuðir) | N=124<br>16,2                                                   | N=82<br>12,7         | Á ekki við |
| K-M miðgildi (95% öryggismörk)               | (11,5, 23,0)                                                    | (10,2, 14,3)         |            |

|                                                                                        |                      |                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| <b>Tími fram að annarri meðferð (mánuðir)</b><br><b>K-M miðgildi (95% öryggismörk)</b> | 23,3<br>(20,7, 31,0) | 14,7<br>(12,6, 16,8) | 0.0001*** |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|

\*Pearson chi-square próf eða Exact próf

\*\* Endingartími bestu svörunar

\*\*\* Log-rank próf lagskipt eftir Rai flokkum (Stig I-II samanborið við III-IV)

\*\*\*\* eftir 4-lita flæði

#### *Frumuerfðagreining hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð:*

Stöðugt færast í vöxt að litið sé svo á að litningamynd (cytogenetic profile) B-CLL veiti mikilvægar upplýsingar um batahorfur og hafi forspárgildi um svörun við ákveðnum meðferðum. Hjá sjúklingum í fyrstu meðferð (n=282) þar sem litningaupplýsingar lágu fyrir (FISH) í rannsókn 4, uppgötvuðust litningagallar hjá 82% en eðlileg litningagerð hjá 18%. Litningagallar voru flokkaðir samkvæmt stigveldislíkani Döhners. Hjá sjúklingum í fyrstu meðferð sem fengu annaðhvort Campath eða clorambucil var 21 sjúklingur með 17p brottfall, 54 með 11q brottfall, 34 með þrístæðu 12, 51 með eðlilega litningagerð og 67 með 13q brottfall.

Heildar svörunarhlutfall var betra hjá sjúklingum með einhvers konar 11q brottfall (87% samanborið við 29%;  $p < 0,0001$ ) eða 13q brottfall (91% samanborið við 62%;  $p = 0,0087$ ) sem fengu meðferð með MabCampath samanborið við clorambucil. Þá sást hneigð til betra heildar svörunarhlutfalls hjá sjúklingum með 17p brottfall sem fengu meðferð með MabCampath (64% samanborið við 20%;  $p = 0,0805$ ). Hvað varðar fullkomið sjúkdómshlé náðist einnig betri árangur hjá sjúklingum með 13q brottfalla sem fengu meðferð með MabCampath (27% samanborið við 0%;  $p = 0,0009$ ). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdómsins var hærra hjá sjúklingum með 13q brottfall sem fengu meðferð með MabCampath (24,4 samanborið við 13,0 mánuðir;  $p = 0,0170$  lagskipt eftir Rai stigum). Hneigð til bættrar lifunar án versnunar sjúkdómsins sást hjá sjúklingum með 17p brottfall, þrístæðu 12 og eðlilega litningagerð en þetta náði ekki að verða marktækt vegna smæðar úrtaksins.

#### *Mat á CMV með PCR:*

Í slembuðu samanburðarannsókninni á sjúklingum í fyrstu meðferð (rannsókn 4) voru sjúklingar í MabCampath hlutanum prófaðir vikulega með tilliti til CMV og til þess notuð PCR greining (polymerase chain reaction) frá byrjun til loka meðferðar og á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina eftir meðferðarlok. Í þessari rannsókn var tilkynnt um einkennalaust, jákvætt PCR vegna CMV hjá 77/147 (52,4%) sjúklinga sem fengu meðferð með MabCampath; sjaldnar var tilkynnt um CMV sýkingu með einkennum eða hjá 23/147 sjúklingum sem fengu meðferð með MabCampath (16%). Í MabCampath arminum fengu 36/77 (46,8%) sjúklinga með einkennalaus, PCR jákvæða CMV veirueyðandi meðferð og hjá 47/77 (61%) þessara sjúklinga var MabCampath meðferðin rofin. Einkennalaus, PCR jákvæð svörun varðandi CMV eða PCR jákvætt CMV með einkennum meðan á meðferð með MabCampath stóð höfðu engin mælanleg áhrif á lifun án versnunar sjúkdóms.

#### *B-CLL sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð:*

Ákvörðun á virkni MabCampath er byggð á tíðni heildar svörunar og lifunar. Upplýsingar úr þrem B-CLL-rannsóknum án samanburðar eru teknar saman í töflunni hér að neðan:

| Virknigildi                          | Rannsókn 1                                                                                   | Rannsókn 2                                                                                                                  | Rannsókn 3                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fjöldi sjúklinga                     | 93                                                                                           | 32                                                                                                                          | 24                                                                                                                                                                         |
| Greiningarhópur                      | Sjúklingar með B-CLL sem höfðu fengið alkýlefni, og sem flúðarabín hafði ekki komið að gagni | Sjúklingar með B-CLL sem höfðu ekki sýnt neina svörun eða sjúkdómurinn komið aftur eftir hefðbundna krabbameinslyfjameðferð | Sjúklingar með B-CLL og einn sjúklingur með foreitilfrumuhvítblæði (PLL) sem höfðu ekki sýnt neina svörun eða sjúkdómurinn hafði komið aftur eftir meðferð með flúðarabíni |
| Meðalaldur (ár)                      | 66                                                                                           | 57                                                                                                                          | 62                                                                                                                                                                         |
| Eðli sjúkdóms (%)                    |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Rai-stig III/IV                      | 76                                                                                           | 72                                                                                                                          | 71                                                                                                                                                                         |
| B-einkenni                           | 42                                                                                           | 31                                                                                                                          | 21                                                                                                                                                                         |
| Fyrri meðferðir (%):                 |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Alkýlefni                            | 100                                                                                          | 100                                                                                                                         | 92                                                                                                                                                                         |
| Flúðarabín                           | 100                                                                                          | 34                                                                                                                          | 100                                                                                                                                                                        |
| Fjöldi fyrri meðferðaráætlana (bil)  | 3 (2-7)                                                                                      | 3 (1-10)                                                                                                                    | 3 (1-8)                                                                                                                                                                    |
| Upphaflegir lyfjaskammtar            | Stigvaxandi aukning frá 3 til 10 til 30 mg                                                   | Stigvaxandi aukning frá 10 til 30 mg                                                                                        | Stigvaxandi aukning frá 10 til 30 mg                                                                                                                                       |
| Endanlegir lyfjaskammtar             | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                     | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                                                    | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                                                                                                   |
| Heildar svörunarhlutfall (%)         | 33                                                                                           | 21                                                                                                                          | 29                                                                                                                                                                         |
| (95% öryggismörk)                    | (23-43)                                                                                      | (8-33)                                                                                                                      | (11-47)                                                                                                                                                                    |
| Fullkomin svörun                     | 2                                                                                            | 0                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                          |
| Hlutasvörun                          | 31                                                                                           | 21                                                                                                                          | 29                                                                                                                                                                         |
| Meðalendingartími svörunar (mánuðir) | 7                                                                                            | 7                                                                                                                           | 11                                                                                                                                                                         |
| (95% öryggismörk)                    | (5-8)                                                                                        | (5-23)                                                                                                                      | (6-19)                                                                                                                                                                     |
| Meðaltími fram að svörun (mánuðir)   | 2                                                                                            | 4                                                                                                                           | 4                                                                                                                                                                          |
| (95% öryggismörk)                    | (1-2)                                                                                        | (1-5)                                                                                                                       | (2-4)                                                                                                                                                                      |
| Lifun án sjúkdómsframvindu (mánuðir) | 4                                                                                            | 5                                                                                                                           | 7                                                                                                                                                                          |
| (95% öryggismörk)                    | (3-5)                                                                                        | (3-7)                                                                                                                       | (3-9)                                                                                                                                                                      |
| Lifun (mánuðir):                     |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| (95% öryggismörk)                    |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Allir sjúklingarnir                  | 16 (12-22)                                                                                   | 26 (12-44)                                                                                                                  | 28 (7-33)                                                                                                                                                                  |
| Svarendur                            | 33 (26-EV)                                                                                   | 44 (28-EV)                                                                                                                  | 36 (19-EV)                                                                                                                                                                 |

EV = ekki vítað

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf voru ákvörðuð hjá í sjúklingum með langvarandi B-eitilfrumuhvítblæði (B-CLL) sem höfðu ekki áður fengið MabCampath og ekki brugðist jákvætt við meðferð með púrinhlíðstæðum. MabCampath var gefið sem innrennsli í bláæð í 2 klst. í ráðlögðum skömmtum, sem voru upphaflega 3 mg og voru síðan auknir í 30 mg, þrisvar í viku, í allt að 12 vikur. Lyfjahvörf MabCampath voru samkvæmt tveggja hólfa líkani og sýndu ólínuleg brottvörf. Eftir gjöf síðasta 30 mg skammtsins var meðaldreifirúmmál við jafnvigi 0,15 l/kg (á bilinu 0,1-0,4 l/kg), sem benti til þess að dreifingin væri aðallega í utanfrumuvökva og plasmahólf. Almenn úthreisun úr líkamanum minnkaði við endurtekna gjöf vegna minnkaðrar viðtakamiðlaðrar úthreisunar (þ.e. taps á útlægum CD52-

viðtökum). Við endurtekna gjöf og þar af leiðandi uppsöfnunarpéttni í plasma nálgast brotthvarf núllstigshvörf. Helmingunartíminn var 8 klst. (á bilinu 2-32 klst.) eftir fyrsta 30 mg skammtinn og var 6 dagar (á bilinu 1-14 dagar) eftir síðasta 30 mg skammtinn. Jafnvægisþéttni náðist eftir gjöf í um 6 vikur. Enginn sjáanlegur munur var á lyfjahvörfum milli karla og kvenna og ekki heldur neinn munur milli aldursflokka.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt mat á alemtuzumabi í dýrum hefur takmarkast við cynomolgus-apa vegna þess að CD52 mótefnavakinn kemur ekki fyrir hjá öðrum tegundum en primötum.

Algengustu áhrif meðferðar hjá þessari dýrategund birtust í eitilfrumufæð. Væg uppsöfnuð áhrif á magn eitilfrumueyðingar komu fram við rannsóknir á endurteknum skömmtum og samanburði við staka skammta. Eitilfrumueyðingin gekki fljótt til baka eftir að skammtar voru stöðvaðir. Afturkvæm daufkyrningafæð kom í ljós eftir daglega lyfjagjöf í bláæð eða undir húð í 30 daga en ekki eftir staka skammta eða daglega skammta í 14 daga. Meinvefjafræðileg rannsókn á beinmergssýnum sýndi ekki neinar marktækar breytingar sem stafað gætu af meðferðinni. Stakir skammtar, 10 og 30 mg/kg í bláæð, komu af stað meðalmiklu til miklu blóðþrýstingsfalli ásamt vægum hjartahraðslætti.

MabCampath Fab-binding fannst í eitilvefjum og í einkjörnunga-átfrumukerfinu. Marktæk Fab-binding fannst einnig í æxlunarfærum karldýra (eistalypu, sæði, sæðisblóðrungr) og í húð.

Engar aðrar niðurstöður úr áðurnefndum rannsóknum á eiturhrifum veita upplýsingar sem eru marktækar fyrir klíniska notkun.

Engar skamm- eða langtíma dýratilraunir hafa verið gerðar með MabCampath til að meta krabbameinsmyndunar- eða stökkbreytiáhrif lyfsins.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Tvínatríum edetat  
Pólýsorbit 80  
Kalíumklóríð  
Kalíumtvívetnisfosfat  
Natríumklóríð  
Tvíbasísktnatríumfosfat  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið ætti ekki að blanda með öðrum lyfjum en þeim sem tilgreind eru í kafla 6.6.

Ekki er vitað um ósamrýmanleika við önnur lyf. Hins vegar skal ekki bæta öðrum lyfjum við MabCampath innrennslislyfið eða gefa þau með innrennsli samtímis um sömu innrennslislöngu.

### 6.3 Geymslupól

Óopnuð lykja: 3 ár.

**Blönduð lausn:** MabCampath inniheldur ekki nein rotvarnarefni. MabCampath ætti að nota innan 8 klst. eftir þynningu. Lausnir má geyma við 15°C-30°C eða í kæli. Þetta á þó aðeins við ef blöndun lausnarinnar fer fram með smitgát og ef lausnin er varin fyrir ljósi.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

Glær lykja úr gleri af tegund I, sem inniheldur 3 ml af þykkni.

Pakkningastærð: Askja með 3 lykjum.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Innihald lykjunnar á að skoða með tilliti til efnisagna og upplitar áður en lyfið er notað. Ef efnisagnir sjást í upplausninni eða ef þykknið er upplitað skal ekki nota lykjuna.

MabCampath inniheldur engin rotvarnarefni og því er mælt með því að MabCampath sé útbúið til innrennslis í bláæð með smitgát og að þynnta innrennslislausnin sé gefin innan 8 klst. frá því að hún var útbúin og hún varin ljósi. Hæfilegu magni af innihaldi lykjunnar skal bæta í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða glúkósulausn (5%) fyrir stungulyf gegnum dauðhreinsaða, þráðalausa, 5 µm síu sem bindur lítið prótein. Þókanum skal snúið varlega við svo að blöndun lausnarinnar eigi sér stað. Gæta skal varúðar til að tryggja að tilbúin lausnin haldist sæfð, sérstaklega þar sem hún inniheldur engin rotvarnarefni.

Öðrum lyfjum skal ekki bætt í MabCampath-innrennslislausnina eða gefa samtímis í innrennslis um sömu bláæðarslönguna (sjá kafla 4.5).

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef lykjan brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað. Konur, sem eru þungaðar eða eru að reyna að verða þungaðar, ættu ekki að handfjatla MabCampath.

Beita skal viðeigandi aðferðum við meðhöndlun og förgun. Því sem fer til spillis eða verður afgangur skal farga með brennslu.

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef lykjan brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað.

### 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Holland

### 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/193/001/IS



**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06/07/2001

Dagsetning síðustu endunýjunar: 10/07/2011

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>.

Medicinal product no longer authorised

## 1. HEITI LYFS

MabCampath 30 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.

Alemtuzumab er erfðafræðilega myndað, manna, einstofna IgG1-kappa mótefni sértækt fyrir 21-28 kD glýkóprótein (CD52) á yfirborði eítílfrumna. Mótefnið er myndað í spendýrafrumulausn (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) í næringaræti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Litlaust eða ljósgult þykkni

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

MabCampath er ætlað til meðferðar sjúklinga með langvarandi B-eítílfrumuhvítblæði (B-CLL) þar sem samsett krabbameinslyfjameðferð með flúðarabíni hentar ekki.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

MabCampath-meðferð skal fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af krabbameinslyfjameðferð.

#### Skammtar

Í fyrstu viku meðferðar skal gefa stækkandi skammta af MabCampath: 3 mg á fyrsta degi, 10 mg á öðrum degi og 30 mg á þriðja degi, ef skammtar þolast vel. Eftir það er mælt með 30 mg skammti á dag, þrisvar í viku, annan hvern dag, að hámarki í 12 vikur.

Skammtastækkun upp í 30 mg næst hjá flestum sjúklingum á 3-7 dögum. Ef samt sem áður koma í ljós bráðar, í meðallagi eða alvarlegar aukaverkanir eins og blóðþrýstingsfall, kuldahrollur, sótthiti, mæði, kalda, útbrot og berkjukrampi (sumar sökum cytókínlosunar), við annaðhvort 3 mg eða 10 mg skammta, skal áður en skammtarnir eru stækkaðir meira, halda áfram með sömu skammta daglega þar til þeir þolast vel áður en reynt er að auka þá frekar (sjá kafla 4.4).

Miðgildi meðferðarlengdar var 11,7 vikur hjá sjúklingum í fyrstu meðferð og 8,0 vikur hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð áður.

Þegar rannsóknagildi og klínísk skilmerki hjá sjúklingi gefa til kynna fulla svörun skal hætta MabCampath-gjöf og fylgja sjúklingi eftir. Ef sjúklingi fer fram í fyrstu (þ.e. fær hlutasvörun eða sjúkdómurinn verður stöðugur) og kemst síðan í viðvarandi, óbreytt ástand án framfara í 4 vikur eða lengur skal hætta MabCampath-gjöf og fylgja sjúklingi eftir. Hætta skal MabCampath-meðferð ef sjúkdómurinn versnar.

#### Samhliða notkun annarra lyfja

### Lyfjaforgjöf

Gefa á sjúklingum stera til inntöku eða í bláæð, viðeigandi andhistamínlyf og verkjalyf, 30-60 mínútum fyrir hvert innrennsli með MabCampath á meðan skammtastækkun stendur yfir og eftir það eins og klínískt á við (sjá kafla 4.4).

### Fyrirbyggjandi gjöf sýklalyfja

Sýklalyf og veirusýkingalyf ætti venjubundið að gefa öllum sjúklingum meðan á meðferð stendur og eftir meðferðina (sjá kafla 4.4).

### Leiðbeiningar um breytingar á skömmtum

Vegna þess hvernig MabCampath verkar er ekki mælt með neinum skammtabreytingum við alvarlegum tilfellum eitilfrumnafæðar.

Við alvarlega sýkingu eða alvarleg eituráhrif á blóð skal rjúfa MabCampath-gjöf þar til ástandið hefur lagast. Mælt er með að MabCampath-gjöf sé rofin hjá sjúklingum sem fá blóðflögufækkun niður fyrir  $< 25.000/\mu\text{L}$  eða beina lækkun á fjölda daufkyrninga (ANC) í  $< 250/\mu\text{L}$ . MabCampath-gjöf má hefja aftur eftir að sýkingin er læknuð eða eitrunin gengin yfir. Hætta skal notkun MabCampath algjörlega ef upp kemur sjálfsnæmisblóðleysi eða sjálfsnæmisblóðflagnafæð. Eftirfarandi tafla sýnir þá aðferð sem mælt er með við breytingu skammta eftir að eituráhrif á blóð hafa komið í ljós meðan á meðferð stendur:

| Eituráhrif á blóð                                                                                                                                                                                            | Skammtabreytingar*                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fjöldi daufkyrninga (ANC) $< 250/\mu\text{L}$ og/eða blóðflögur $\leq 25.000/\mu\text{L}$                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                         |
| Fyrsta skipti                                                                                                                                                                                                | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 30 mg MabCampath þegar fjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ og blóðflagnafjöldi kominn í $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Annað skipti                                                                                                                                                                                                 | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 10 mg MabCampath þegar fjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$ og blóðflagnafjöldi kominn í $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Þriðja skipti                                                                                                                                                                                                | Hættið meðferð með MabCampath                                                                                                                                                           |
| $\geq 50\%$ lækkun frá grunngildi hjá sjúklingum sem hófu meðferð með grunngildið $\leq 250/\mu\text{L}$ fyrir fjölda daufkyrninga (ANC) og/eða grunngildið $\leq 25.000/\mu\text{L}$ fyrir blóðflagnafjölda |                                                                                                                                                                                         |
| Fyrsta skipti                                                                                                                                                                                                | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 30 mg MabCampath þegar grunngildum hefur verið náð                                                                             |
| Annað skipti                                                                                                                                                                                                 | Frestið MabCampath meðferð. Hefja skal meðferð aftur með 10 mg MabCampath þegar grunngildum hefur verið náð                                                                             |
| Þriðja skipti                                                                                                                                                                                                | Hættið meðferð með MabCampath                                                                                                                                                           |

\*Ef meðferð er hætt lengur en í 7 daga skal hefja MabCampath-gjöf að nýju með 3 mg og hækka þá upp í 10 mg og síðan upp í 30 mg eftir því hvernig þolist.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ráðleggingar eru eins og greint er frá að ofan fyrir fullorðna. Fylgjast ætti vel með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

#### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarsemi

Engar rannsóknir hafa farið fram (sjá kafla 4.4).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MabCampath hjá börnum yngri en 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

MabCampath-lausnina skal útbúa samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í kafla 6.6. Lyfið á að gefa með innrennsli í bláæð á um það bil 2 klukkustundum.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir alemtuzumabi, músapróteinum eða einhverju hjálparefnaða;
- Virkar, almennar sýkingar.
- Alnæmisveirusýking (HIV).
- Virk, síðkomin illkynja æxli.
- Þungun.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Bráðar aukaverkanir, sem geta komið fyrir við fyrstu stækkun skammta og sumar vegna losunar cýtókína eru lágur blóðþrýstingur, kuldahrollur, sótthiti, mæði, kalda og útbrot. Aðrar aukaverkanir eru ógleði, ofsakláði, uppköst, þreyta, mæði, höfuðverkur, kláði, niðurgangur og berkjukrampar. Tíðni aukaverkana við innrennsli var mest í fyrstu viku meðferðar og minnkaði aðra og þriðju vikuna bæði hjá sjúklingum sem fengu MabCampath sem fyrstu meðferð og þeim sem fengið höfðu meðferð áður.

Ef þessir kvillar eru í meðallagi miklir eða alvarlegir skal halda áfram með sömu skammta og með viðeigandi forlyfjagjöf, áður en skammtar eru stækkaðir, þar til hver skammtur þolist vel. Ef meðferð er hætt lengur en í 7 daga skal gefa MabCampath á ný í hægt stækkandi skömmtum.

Tímabundinn lágþrýstingur (blóðþrýstingslækkun) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá MabCampath. Auðsýna skal gætni við meðferð sjúklinga með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartaöng og/eða hjá sjúklingum sem fá háþrýstingsmeðferð. Dæmi eru um kransæðastíflu og hjartastopp í tengslum við innrennsli MabCampath hjá ofangreindum sjúklingum.

Mat og áframhaldandi eftirlit með hjartastarfsemi (t.d. hjartaómskoðun, hjartsláttur og líkamsþyngd) skal haft í huga hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með efnum sem geta stuðlað að eitruverkunum á hjarta.

Mælt er með því að sjúklingum séu gefnir sterar sem forlyf, um munn eða í bláæð, 30-60 mín. fyrir hvert MabCampath innrennsli á meðan verið er að auka skammta og eins og þörf er á samkvæmt klínísku mati. Hætta má steraanotkun ef við á þegar skammtahækkun hefur verið náð. Auk þess má gefa andhistamín um munn, t.d. 50 mg dífenhýDRAMÍN og verkjalyf, t.d. 500 mg parasetamól. Í þeim tilfellum þar sem alvarlegir fylgikvillar tengdir innrennsli eru viðvarandi má lengja innrennslistímamann upp í 8 klst. frá þeim tíma þegar MabCampath var blandað til innrennslis.

Alvarleg eitilfrumufækkun er óhjákvæmileg afleiðing af lyfjafræðilegum áhrifum MabCampath og getur varað lengi. Fjöldi CD4- og CD8-T-frumna fer vaxandi frá 8-12 viku meðferðar og heldur áfram að jafnast í nokkra mánuði eftir lok meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá MabCampath sem fyrstu

meðferð hafði CD4+ fjöldinn  $\geq 200$  frumur /  $\mu\text{l}$  náðst 6 mánuðum eftir meðferð en 2 mánuðum eftir meðferð var miðgildið hins vegar 183 frumur /  $\mu\text{l}$ . Hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og fengu MabCampath var miðgildi tímans til að ná gildinu 200 frumur /  $\mu\text{l}$  er 2 mánuðir frá síðasta innrennsli með MabCampath en það kann að taka meira en 12 mánuði að koma á svipuðu gildi og áður en meðferð hófst. Þetta kann að valda tækifærissýkingum hjá sjúklingum. Mælt er sterklega með fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu (t.d. trímétóprím/súlfametoxazóli 1 tafla tvisvar á dag, þrisvar í viku, eða annarri sjúkdómsvörn gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jiroveci* og virks lyfs gegn áblásturssótt, t.d. 250 mg af famcíclovíri tvisvar á dag), á meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir lok meðferðar með MabCampath eða þar til CD4+ fjöldi er kominn upp í 200 frumur /  $\mu\text{l}$  eða meira hvort sem kemur síðar.

Líkur á aukinni hættu á aukaverkunum vegna sýkinga aukast mögulega eftir meðferð með mörgum krabbameins- eða líffræðilegum lyfjum.

Vegna hættu á hýsilsótt sem tengist blóðgjöf (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease – TAGVHD) er mælt með að sjúklingar sem hafa fengið meðferð með MabCampath fái geislað blóð eða blóðhluta

Ekki er sjálfgefið að líta beri á einkennalausan CMV-veirudreyra, sem er staðfestur með rannsóknastofuprófi, sem alvarlega sýkingu og að rjúfa verði meðferð. Halda skal áfram að leggja klínískt mat á einkenni CMV-sýkingar á meðan MabCampath meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Tímabundin dauðkyrningafæð af gráðu 3 eða 4 kemur mjög oft fram eftir 5-8 vikur frá upphafi meðferðar. Tímabundin blóðflagnafæð af gráðu 3 eða 4 kemur mjög oft fram á fyrstu tveim vikum meðferðar og fer síðan að lagast hjá flestum sjúklingum. Þess vegna er ástæða til að fylgjast með blóðhag hjá sjúklingunum. Ef alvarleg eiturrhif á blóð koma fram skal rjúfa MabCampath-meðferð þar til ástandið hjaðnar. Meðferð má hefja aftur eftir að eiturrhifin á blóðið hafa hjaðnað (sjá kafla 4.2). Hætta skal notkun MabCampath algjörlega ef upp kemur sjálfsnæmisblóðleysi eða sjálfsnæmisblóðflagnafæð.

Blóðfrumutalningu og blóðflagnatalningu skal gera með reglulegu millibili meðan á MabCampath-meðferð stendur og oftár hjá sjúklingum sem fá frumufæð.

Ekki er mælt með því að reglubundið og skipulegt eftirlit með CD52-tjáningu sé hluti af venjubundinni klínískri starfsemi. Samt sem áður gæti verið skynsamlegt að staðfesta CD52-tjáningu ef endurtekin meðferð er fyrirhuguð. Í fyrirliggjandi gögnum um sjúklinga sem fengu MabCampath sem fyrstu meðferð sást hvorki minnkun á CD52-tjáningu um það leyti þegar sjúkdómurinn tók að versna né við andlát sjúklings. Sjúklingar geta verið með ofnæmi eða sýnt ofnæmisviðbrögð gegn MabCampath og gegn mýsa- eða kímeru- einstofna mótefnum.

Nauðsynlegt er að hafa tiltæk lyf til meðferðar á ofnæmisviðbrögðum og að grípa til neyðarúrræða ef ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á lyfjagjöf stendur (sjá kafla 4.2).

Karlar og konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með MabCampath stendur og í 6 mánuði eftir hana (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Rannsóknir, sem sérstaklega fást við áhrif aldurs á MabCampath-losun og eiturrhif, hafa ekki verið gerðar. Almenn þola eldri sjúklingar (eldri en 65 ára) frumueyðandi meðferð verr en yngri sjúklingar. Þar sem langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) kemur oft fyrir í þessum eldri aldurshópi verður að fylgjast vel með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). Í rannsóknum á sjúklingum í fyrstu meðferð og á þeim sem höfðu fengið meðferð áður sást enginn verulegur aldurstengdur munur á öryggi og verkun, en gagnagrunnarnir eru litlir.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þótt formlegar rannsóknir á milliverkunum MabCampath við önnur lyf hafi ekki farið fram eru klínískt

marktækar milliverkanir MabCampath við önnur lyf eru ekki þekktar. Vegna þess að MabCampath er erfðatæknilega framleitt mannaaðlagð prótín ætti ekki að þurfa að gera ráð fyrir P450-miðluðum milliverkunum við lyf. Mælt er samt með því að MabCampath sé ekki gefið innan þriggja vikna frá notkun annarra krabbameinslyfja.

Þótt það hafi ekki verið rannsakað er mælt með því að sjúklingar séu ekki bólusettir með lifandi veirubóluefni á a.m.k. næstu 12 mánuðum eftir að MabCampath-meðferð lýkur. Hæfnin til að sýna frumkomið eða síðkomið mótefnasvar við bóluefni hefur ekki verið rannsökuð.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Ekki má nota MabCampath á meðgöngu. Þekkt er að manna-IgG fari gegnum fylgju; MabCampath getur einnig farið gegnum fylgju og þannig valdið tæmingu B- og T-eitilfrumna hjá fóstri. Rannsóknir á áhrifum MabCampath á æxlun hjá dýrum hafa ekki verið gerðar. Ekki er vitað hvort MabCampath veldur fósturskemmdum sé það gefið þunguðum konum.

Karlar og konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með MabCampath stendur og í 6 mánuði eftir hana (sjá kafla 5.3).

##### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort MabCampath er útskilið í brjóstamjólk. Brjóstagjöf skal hætt meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti í fjórar vikur eftir að MabCampath-meðferð lýkur.

##### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir til að meta áhrif MabCampath á frjósemi. Ekki er vitað hvort MabCampath hafi áhrif á æxlunargetu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar ber að viðhafa varúð þar sem tilkynnt hefur verið um um rugl og svefnhöfga.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Í töflunum hér á eftir koma fram aukaverkanir eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA kerfinu (MedDRA SOC). Tíðnin byggist á gögnum úr klínískum rannsóknum.

Það MedDRA heiti sem helst á við er notað til að lýsa ákveðinni aukaverkun og samheitum hennar, sem og skyldu ástandi.

Tíðni er skilgreind sem mjög algeng ( $\geq 1/10$ ), algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæf ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Engar upplýsingar eru fyrir hendi varðandi atvik sem hafa lægri tíðni vegna stærðar rannsóknarhópsins,  $n=147$  hjá sjúklingum í fyrstu meðferð og  $n=149$  hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður.

Algengustu aukaverkanir sem greint er frá við notkun MabCampath eru: Innrennslistengdar aukaverkanir (hiti, hrollur, lágþrýstingur, ofsakláði, ógleði, útbrot, hraðtaktur, mæði), frumufæð (daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi), sýkingar (CMV-veirudreyri, CMV-sýking, aðrar sýkingar), einkenni frá meltingarfærum (ógleði, uppköst, kviðverkir) og einkenni frá taugakerfi (svefnleysi, kvíði). Algengustu aukaverkanir eru frumufæð, innrennslistengdar aukaverkanir og ónæmisbæling/sýkingar.

##### Aukaverkanir hjá sjúklingum í fyrstu meðferð

Upplýsingar um öryggi hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð byggjast á aukaverkunum sem komu fyrir í slembaðri samanburðarrannsókn sem í tóku þátt 147 sjúklingar sem fengu MabCampath eitt sér í 30 mg skammti í bláæð þrisvar sinnum í viku í allt að 12 vikur, þ.m.t. skammtaaukningartímabilið. Um það bil 97% sjúklinga í fyrstu meðferð fengu aukaverkanir; algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum í fyrstu meðferð komu yfirleitt fram í fyrstu viku meðferðar.

Innan tíðniflokka eru taldar upp þær aukaverkanir sem komu fram við meðferðina með MabCampath og innan 30 daga eftir að meðferð lauk og eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Líffæraflokkur                         | Mjög algengar   | Algengar                 | Sjaldgæfar                                     |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | CMV veirudreyri | Lungnabólga              | Blóðsýking                                     |
|                                        | CMV sýking      | Berkjubólga              | Klasahnettlu-bakteríudreyri                    |
|                                        |                 | Kokbólga                 | Berkclar                                       |
|                                        |                 | Hvítsveppasýking í munni | Berkjulungnabólga                              |
|                                        |                 |                          | Herpessýking í auga                            |
|                                        |                 |                          | Sýking af völdum betahemólýtískra streptokokka |
|                                        |                 |                          | Hvítsveppasýking                               |
|                                        |                 |                          | Hvítsveppasýking í kynfærum                    |
|                                        |                 |                          | Þvagfærasýking                                 |
|                                        |                 |                          | Blöðrubólga                                    |
|                                        |                 |                          | Búksveppir                                     |
|                                        |                 |                          | Nefkoksbólga                                   |
|                                        |                 |                          | Nefslímubólga                                  |
| Blóð og eitlar                         |                 | Daufkyrningafæð með hita | Kyrningahrap                                   |
|                                        |                 | Daufkyrningafæð          | Eitilfrumnafæð                                 |
|                                        |                 | Hvítfrumnafæð            | Eitlakvilli                                    |
|                                        |                 | Blóðflagnafæð            | Blóðnasir                                      |
|                                        |                 | Blóðleysi                |                                                |
| Ónæmiskerfi                            |                 |                          | Bráðaofnæmi                                    |
|                                        |                 |                          | Ofnæmi                                         |
| Efnaskipti og næring                   |                 | Þyngdartap               | Æxlislýsuheilkenni                             |
|                                        |                 |                          | Blóðsykurshækkun                               |
|                                        |                 |                          | Minnkað heildarprótín                          |
|                                        |                 |                          | Lystarleysi                                    |
| Geðræn vandamál                        |                 | Kvíði                    |                                                |
| Taugakerfi                             |                 | Yfirlið                  | Svimi                                          |
|                                        |                 | Sundl                    |                                                |
|                                        |                 | Skjálfti                 |                                                |
|                                        |                 | Dofi/náladofi            |                                                |
|                                        |                 | Skert snertiskyn         |                                                |
|                                        |                 | Höfuðverkur              |                                                |
|                                        |                 |                          |                                                |
| Augu                                   |                 |                          | Tárubólga                                      |
| Hjarta                                 |                 | Blámi                    | Hjartastopp                                    |
|                                        |                 | Hægsláttur               | Kransæðastífla                                 |
|                                        |                 | Hraðsláttur              | Hjartaöng                                      |
|                                        |                 | Skútahraðsláttur         | Gáttatif                                       |
|                                        |                 |                          | Hjartsláttartruflun ofan slegils               |

| Líffæraflokkur                                  | Mjög algengar           | Algengar         | Sjaldgæfar                        |
|-------------------------------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                                 |                         |                  | Skútahægsláttur                   |
|                                                 |                         |                  | Aukaslög ofan slegla              |
| Æðar                                            | Lækkaður blóðþrýstingur | Háþrýstingur     | Stöðubundinn lágþrýstingur        |
|                                                 |                         |                  | Hitaroði í andliti og/eða á hálsi |
|                                                 |                         |                  | Roði                              |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti               |                         | Berkjukrampi     | Súrefnisskortur                   |
|                                                 |                         | Mæði             | Fleiðruvökvi                      |
|                                                 |                         |                  | Raddtruflun                       |
|                                                 |                         |                  | Nefrennsli                        |
| Meltingarfæri                                   | Ógleði                  | Uppköst          | Garnarstífla                      |
|                                                 |                         | Kviðverkir       | Ónot í munni                      |
|                                                 |                         |                  | Ónot í maga                       |
|                                                 |                         |                  | Niðurgangur                       |
| Húð og undirhúð                                 | Ofsakláði               | Ofnæmishúðbólga  | Kláðaútbrot                       |
|                                                 |                         | Útbrot           | Dröfnuörðuútbrot                  |
|                                                 |                         | Ofsviti          | Útbrot ásamt roða                 |
|                                                 |                         | Roði             | Húðbólga                          |
| Stoðkerfi og stoðvefur                          |                         | Vöðvaverkir      | Beinverkur                        |
|                                                 |                         | Stoðkerfisverkir | Liðverkur                         |
|                                                 |                         | Bakverkir        | Stoðkerfisbrjóstverkur            |
|                                                 |                         |                  | Vöðvakrampar                      |
| Nýru og þvaggfæri                               |                         |                  | Minnkuð þvagmyndun                |
|                                                 |                         |                  | Þvaglátatregða                    |
| Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið | Sótthiti                | Preyta           | Slímhúðarbólga                    |
|                                                 | Kuldahrollur            | Máttleysi        | Mar á stungustað                  |
|                                                 |                         |                  | Staðbundinn bjúgur                |
|                                                 |                         |                  | Bjúgur á stungustað               |
|                                                 |                         |                  | Slen                              |

Greint hefur verið frá bráðum viðbrögðum við innrennsli svo sem sótthita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum, lágþrýstingi, þreytu, útbrotum, ofsakláða, mæði, höfuðverk, kláða og niðurgangi. Flest þessara viðbragða eru væg eða í meðallagi af alvarleika. Bráð viðbrögð við innrennsli eiga sér yfirleitt stað í fyrstu viku meðferðar og dregur síðan smám saman úr þeim. Viðbrögð af 3. eða 4. við innrennsli gráðu eru sjaldgæf eftir fyrstu viku meðferðar.

#### Aukaverkanir hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð

Upplýsingar um öryggi hjá B-CLL-sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð eru byggð 149 sjúklingum sem tóku þátt í einarma MabCampath rannsóknum (rannsóknum 1, 2 og 3). Búast má við að meira en 80% sjúklinga sem fengið hafa meðferð fái aukaverkanir; algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá verða yfirleitt í fyrstu vikur meðferðar.

Í hverjum tíðnihópi eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst og svo koll af kolli.

| Líffæraflokkur                         | Mjög algengar | Algengar                               | Sjaldgæfar      |
|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Blóðsýking    | CMV-sýking                             | Bakteríusýking  |
|                                        | Lungnabólga   | Sýking af völdum Pneumocystis jiroveci | Veirusýking     |
|                                        | Áblásturssótt | Bjúgbólga í lungum                     | Húðsveppasýking |



| Líffæraflokkur                                       | Mjög algengar  | Algengar                        | Sjaldgæfar                                         |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                      |                | Sveppasýking                    | Barkakýlisbólga                                    |
|                                                      |                | Hvítsveppa-sýking               | Nefslímubólga                                      |
|                                                      |                | Ristill                         | Naglsveppur                                        |
|                                                      |                | Graftarkýli                     |                                                    |
|                                                      |                | Þvagfærasýking                  |                                                    |
|                                                      |                | Skútabólga                      |                                                    |
|                                                      |                | Berkjubólga                     |                                                    |
|                                                      |                | Sýking í efri hluta öndunarfæra |                                                    |
|                                                      |                | Kokbólga                        |                                                    |
|                                                      |                | Sýking                          |                                                    |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) |                |                                 | Eitlaæxlislíkur kvilli                             |
| Blóð og eitlar                                       | Kyrningafæð    | Daufkyrninga-fæð með hita       | Vanmyndun blóðkorna í beinmerg                     |
|                                                      | Blóðflagna-fæð | Blóðfrumnafæð                   | Dreifð blóðstorknun                                |
|                                                      | Blóðleysi      | Hvítfrumnafæð                   | Rauðalosblóð-leysi, lækkað haptóglóbín             |
|                                                      |                | Eitilfrumu-fækkun               | Beinmergs-bæling                                   |
|                                                      |                | Purpuri                         | Blóðnasir                                          |
|                                                      |                |                                 | Tannholds-blæðing                                  |
|                                                      |                |                                 | Afbrigðilegar niðurstöður úr rannsóknum á blóðmynd |
| Ónæmiskerfi                                          |                |                                 | Ofnæmisvið-brögð                                   |
|                                                      |                |                                 | Alvarlegt ofnæmislost og önnur ofnæmis-viðbrögð    |
| Efnaskipti og næring                                 | Lystarleysi    | Blóðatríumlækkun                | Blóðkalíumlækkun                                   |
|                                                      |                | Blóðkalsíumlækkun               | Versnun sykursýki                                  |
|                                                      |                | Þyngdartap                      |                                                    |
|                                                      |                | Vökvatap                        |                                                    |
|                                                      |                | Þorsti                          |                                                    |
| Geðræn vandamál                                      |                | Rugl                            | Persónukenndarröskun                               |
|                                                      |                | Kvíði                           | Persónuleika-röskun                                |
|                                                      |                | Þunglyndi                       | Afbrigðilegar hugsanir                             |
|                                                      |                | Svefnhöfgi                      | Getuleysi                                          |
|                                                      |                | Svefnleysi                      | Taugaveiklun                                       |
| Taugakerfi                                           | Höfuðverkur    | Svimi                           | Yfirlið                                            |
|                                                      |                | Sundl                           | Óeðlilegt göngulag                                 |
|                                                      |                | Skjálfti                        | Trufluð vöðva-spenna                               |
|                                                      |                | Dofi/náladofi                   | Ofskynnæmi                                         |
|                                                      |                | Vanskynnæmi                     | Taugakvilli                                        |
|                                                      |                | Ofhreyfni                       | Breytt bragðskyn                                   |
|                                                      |                | Bragðskynsmissir                |                                                    |
| Augu                                                 |                | Tárubólga                       | Innri augnknattarbólga                             |
| Eyru og vöndurhús                                    |                |                                 | Heyrnarleysi                                       |
|                                                      |                |                                 | Eyrnasuð                                           |
| Hjarta                                               |                | Hjartsláttarónot                | Hjartastopp                                        |
|                                                      |                | Hraðtaktur                      | Kransæðastífla                                     |
|                                                      |                |                                 | Gáttatitringur                                     |
|                                                      |                |                                 | Ofansleglahrað-taktur                              |

| Líffæraflokkur                                    | Mjög algengar           | Algengar                  | Sjaldgæfar                 |
|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                                                   |                         |                           | Hjartsláttar-truflun       |
|                                                   |                         |                           | Hægur hjartsláttur         |
|                                                   |                         |                           | Afbrigðilegt hjartalínurit |
| Æðar                                              | Lækkaður blóðþrýstingur | Háþrýstingur              | Blóðþurrð í útlimum        |
|                                                   |                         | Æðakrampi                 |                            |
|                                                   |                         | Roði                      |                            |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Mæði                    | Súrefnisshortur           | Sog                        |
|                                                   |                         | Blóðhósti                 | Þrengsli í hálsi           |
|                                                   |                         | Berkjukrampar             | Lungnaíferð                |
|                                                   |                         | Hósti                     | Fleiðruvökvi               |
|                                                   |                         |                           | Minnkuð öndunarhljóð       |
|                                                   |                         |                           | Öndunarfæra-kvilli         |
| Meltingarfæri                                     | Uppköst                 | Meltingarfæra-blæðing     | Maga- og þarmabólga        |
|                                                   | Ógleði                  | Munn-sárabólga            | Tungusár                   |
|                                                   | Niðurgangur             | Munnbólga                 | Tannholdsbólga             |
|                                                   |                         | Kviðverkur                | Hiksti                     |
|                                                   |                         | Meltingartruflun          | Ropi                       |
|                                                   |                         | Hægðatregða               | Munnþurrkur                |
|                                                   |                         | Vindgangur                |                            |
| Lifur og gall                                     |                         | Afbrigðileg lifrarárfsemi |                            |
| Húð og undirhúð                                   | Kláði                   | Blóðruútbrót              | Dröfnuörðu-útbrot          |
|                                                   | Ofsakláði               | Útbrot ásamt roða         | Húðkvilli                  |
|                                                   | Útbrot                  |                           |                            |
|                                                   | Ofsviti                 |                           |                            |
| Stoðkerfi og stoðvefur                            |                         | Lifverkir                 | Verkur í fótlegg           |
|                                                   |                         | Vöðvaverkir               | Ofspenna vöðva             |
|                                                   |                         | Beinverkir                |                            |
|                                                   |                         | Bakverkir                 |                            |
| Nýru og þvaggfæri                                 |                         |                           | Blóðmiga                   |
|                                                   |                         |                           | Þvagleki                   |
|                                                   |                         |                           | Minnkuð þvagmyndun         |
|                                                   |                         |                           | Ofsamiga                   |
|                                                   |                         |                           | Afbrigðileg nýrnastarfsemi |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Kuldaðrollur            | Verkur fyrir brjósti      | Lungnabjúgur               |
|                                                   | Sóthiti                 | Flensueinkenni            | Bjúgur á útlimum           |
|                                                   | Þreyta                  | Slímhúðarbólga            | Bjúgur umhverfis augu      |
|                                                   |                         | Bjúgur um munn            | Slímhúðarsár               |
|                                                   |                         | Bjúgur                    | Mar á stungustað           |
|                                                   |                         | Þröttleysi                | Húðbólga á innrennslisstað |
|                                                   |                         | Slen                      | Verkur á innrennslisstað   |
|                                                   |                         | Breytt hitaskyn           |                            |
|                                                   |                         | Viðbrögð á stungustað     |                            |
|                                                   |                         | Verkur                    |                            |

Aukaverkanir sem komið hafa fram við eftirlit eftir markaðssetningu

Aukaverkanir tengdar innrennsli: Alvarlegar og stundum banvænar aukaverkanir, m.a. berkjukrampi, súrefnisþurrð, yfirlið, lungnaíferðir, brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), öndunarstopp, hjartadrep, óreglulegur hjartsláttur, bráð hjartabilun og hjartastopp, hafa komið fram.

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um alvarlegt bráðafnæmi og önnur ofnæmisviðbrögð svo sem bráðafnæmislost og ofsabjúg eftir lyfjagjöf MabCampath. Draga má úr þessum einkennum eða koma í veg fyrir þau með forlyfjagjöf og ef skammtar eru stækkaðir smám saman (sjá kafla 4.4).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Alvarlegar, og stundum banvænar sýkingar af völdum veira (t.d. kirtlaveira, influensubróðir, lifrabólga B, fjölhreiðra hvítfrumuheilabólga (PML)), bakteríu- (þ.m.t. berkla- og afbrigðilegar berklabróðursýkingar, ígulgerlalungnabólga), frumdýra- (t.d. bogfrymilssótt) og sveppasýkingar (t.d. myglusveppasýking í nefi og heila (rhinocerebral mucormycosis)) hafa komið í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu þar með talin endurvakning undirliggjandi sýkinga. Ráðlögð fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu virðist verka vel til að draga úr hættu á sýkingum af völdum PCP og herpes sýkinga (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá eítílfrumnafjölgunarröskun af völdum Epstein Barr veiru.

Blóð og eitlar: Tilkynnt hefur verið um alvarlegar blæðingar.

Ónæmiskerfi: Greint hefur verið frá alvarlegu og stundum banvænu sjálfsnæmisástandi svo sem sjálfsnæmisblóðlýsublóðleysi, sjálfsnæmisblóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, *Guillain Barré* heilkenni og langvinnt form þess sem er langvinn, mergslíðursviptandi fjöldaugarótarbólga. Einnig hefur sést jákvætt Coombs-próf. Einnig hefur verið greint frá hýsilsótt sem tengist blóðgjöf (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease – TAGVHD).

Efnaskipti og næring: Greint hefur verið frá banvænu æxlislýsuheilkenni.

Taugakerfi: Greint hefur verið frá innankúpublæðingu sem var banvæn hjá sjúklingum með blóðflagnafæð.

Hjarta: Tilkynnt hefur verið um hjartabilun, hjartavöðvakvilla og minnkað útstreymisbrot hjá sjúklingum sem feng efni sem hafa eiturvekanir á hjarta.

## 4.9 Ofskömmun

Sjúklingar hafa fengið endurtekna, einstaka skammta allt upp í 240 mg af MabCampath. Tíðni aukaverkana af gráðu 3 eða 4, svo sem sótthiti, blóðþrýstingsfall og blóðleysi, getur verið meiri hjá þessum sjúklingum. Ekki er þekkt sértækt mótefni gegn ofskömmun af MabCampath. Meðferð felst í því að hætta MabCampath-gjöf og gefa stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01X C04.

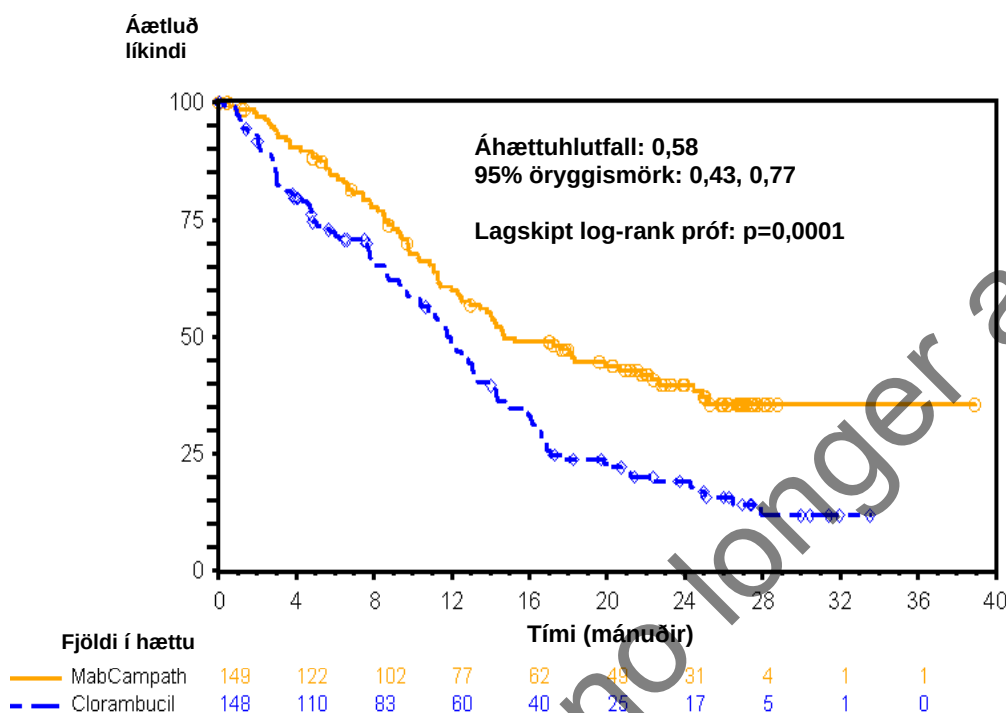
Alemtuzumab er erfðafræðilega myndað, manna, einstofna IgG- kappa mótefni sértækt fyrir 21-28 kD glýkóprótein (CD52) á yfirborði eítílfrumna sem fyrst og fremst kemur fyrir á yfirborði eðlilegra og illkynja B- og T-eítílfrumna í blóði. Alemtuzumab var myndað með því að setja sex samsvörunar-ákvarðandi svæði úr einstofna rottu-IgG2a inn í manna-IgG1 ónæmisglóbúlín-sameind.

Alemtuzumab veldur niðurbroti eítílfrumna með því að bindast CD52, yfirtjáðum, ekki-mótandi mótefnavaka sem er til staðar á yfirborði nær allra B- og T-eítílfrumna, auk einkjörnunga, hóstarkirtilsfrumna og stórra átfrumna. Mótefnið leiðir til niðurbrots eítílfrumna með virkjun hjástóðar og mótefnaháðu, frumubundnu frumudrápi. Mótefnið hefur fundist í lágu hlutfalli (< 5%) á blóðkyrningum en ekki á rauðkornum eða blóðflögum. Alemtuzumab virðist ekki skemma stofnfrumur blóðmyndunar eða forstigsfrumur.

## B-CLL-sjúklingar í fyrstu meðferð

Öryggi og verkun MabCampath var metið í III stigs opinni, slembaðri samanburðarrannsókn hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð (höfðu ekki áður fengið meðferð) á Rai-stigi I-IV og sem þurftu á meðferð að halda (Rannsókn 4). Sýnt var fram á að MabCampath var betra en clorambucil, metið skv. fyrsta endpunkti, þ.e. lifun án versunar sjúkdómsins (sjá mynd 1).

Mynd 1: Lifun án sjúkdómsframvindu hjá sjúklingum í fyrstu meðferð (eftir meðferðarhópum)



Aðrir (secondary) endapunktur voru hlutfall fullkominnar svörunar (CR) og heildarsvörunar (CR eða hlutasvörun) samkvæmt 1996 NCIWG skilmerkjum, það hve lengi svörun varaði tími fram að annarri meðferð og öryggi beggja meðferðararmanna.

### Samantekt vegna sjúklinga í fyrstu meðferð, þýði og niðurstöður

|                                              | Óháð athugun á svörunarhlutfalli og því hve lengi svörun varaði |                      |            |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------------|
|                                              | MabCampath<br>n=149                                             | Clorambucil<br>n=148 | P gildi    |
| Miðgildi aldurs                              | 59                                                              | 60                   | Á ekki við |
| Sjúkdómur á III/IV Rai stigi                 | 33,6%                                                           | 33,1%                | Á ekki við |
| Heildar svörunarhlutfall                     | 83,2%                                                           | 55,4%                | <0,0001*   |
| Fullkomin svörun                             | 24,2%                                                           | 2,0%                 | <0,0001*   |
| MRD neikvæð****                              | 7,4%                                                            | 0,0%                 | 0,0008*    |
| Hlutasvörun (PR)                             | 59,1%                                                           | 53,4%                | Á ekki við |
| Endingartími svörunar**, CR eða PR (mánuðir) | N=124<br>16,2                                                   | N=82<br>12,7         | Á ekki við |
| K-M miðgildi (95% öryggismörk)               | (11,5, 23,0)                                                    | (10,2, 14,3)         |            |
| Tími fram að annarri meðferð (mánuðir)       | 23,3<br>(20,7, 31,0)                                            | 14,7<br>(12,6, 16,8) | 0,0001***  |
| K-M miðgildi (95% öryggismörk)               |                                                                 |                      |            |

\*Pearson chi-square próf eða Exact próf

\*\* Endingartími bestu svörunar

\*\*\* Log-rank próf lagskipt eftir Rai flokkum (Stig I-II samanborið við III-IV)

\*\*\*\* eftir 4-lita flæði

#### *Frumuerfðagreining hjá B-CLL-sjúklingum í fyrstu meðferð:*

Stöðugt færast í vöxt að litið sé svo á að litningamynd (cytogenetic profile) B-CLL veiti mikilvægar upplýsingar um batahorfur og hafi forspárgildi um svörun við ákveðnum meðferðum. Hjá sjúklingum í fyrstu meðferð (n=282) þar sem litningaupplýsingar lágu fyrir (FISH) í rannsókn 4, uppgötvuðust litningagallar hjá 82% en eðlileg litningagerð hjá 18%. Litningagallar voru flokkaðir samkvæmt stigveldislíkani Döhners. Hjá sjúklingum í fyrstu meðferð sem fengu annaðhvort Campath eða clorambucil var 21 sjúklingur með 17p brottfall, 54 með 11q brottfall, 34 með þrístæðu 12, 51 með eðlilega litningagerð og 67 með 13q brottfall.

Heildar svörunarhlutfall var betra hjá sjúklingum með einhvers konar 11q brottfall (87% samanborið við 29%;  $p < 0,0001$ ) eða 13q brottfall (91% samanborið við 62%;  $p = 0,0087$ ) sem fengu meðferð með MabCampath samanborið við clorambucil. Þá sást hneigð til betra heildar svörunarhlutfalls hjá sjúklingum með 17p brottfall sem fengu meðferð með MabCampath (64% samanborið við 20%;  $p = 0,0805$ ). Hvað varðar fullkomið sjúkdómshlé náðist einnig betri árangur hjá sjúklingum með 13q brottfalla sem fengu meðferð með MabCampath (27% samanborið við 0%;  $p = 0,0009$ ). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdómsins var hærra hjá sjúklingum með 13q brottfall sem fengu meðferð með MabCampath (24,4 samanborið við 13,0 mánuðir;  $p = 0,0170$  lagskipt eftir Rai stigum). Hneigð til bættrar lifunar án versnunar sjúkdómsins sást hjá sjúklingum með 17p brottfall, þrístæðu 12 og eðlilega litningagerð en þetta náði ekki að verða marktækt vegna smæðar úrtaksins.

#### *Mat á CMV með PCR:*

Í slembuðu samanburðarannsókninni á sjúklingum í fyrstu meðferð (rannsókn 4) voru sjúklingar í MabCampath hlutanum prófaðir vikulega með tilliti til CMV og til þess notuð PCR greining (polymerase chain reaction) frá byrjun til loka meðferðar og á 2 vikna fresti fyrstu 2 eftir meðferðarlok. Í þessari rannsókn var tilkynnt um einkennalaust, jákvætt PCR vegna CMV hjá 77/147 (52.4%) sjúklinga sem fengu meðferð með MabCampath; sjaldnar var tilkynnt um CMV sýkingu með einkennum eða hjá 23/147 sjúklingum sem fengu meðferð með MabCampath (16%). Í MabCampath arminum fengu 36/77 (46.8%) sjúklinga með einkennalaus, PCR jákvæða CMV veirueyðandi meðferð og hjá 47/77 (61%) þessara sjúklinga var MabCampath meðferðin rofin. Einkennalaus PCR jákvæð svörun varðandi CMV eða PCR jákvætt CMV með einkennum meðan á meðferð með MabCampath stóð höfðu engin mælanleg áhrif á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS).

#### *B-CLL sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð:*

Ákvörðun á virkni MabCampath er byggð á tíðni heildar svörunar og lifunar. Upplýsingar úr þrem B-CLL-rannsóknum án samanburðar eru teknar saman í töflunni hér að neðan:

| <b>Virknigildi</b>                   | <b>Rannsókn 1</b>                                                                            | <b>Rannsókn 2</b>                                                                                                           | <b>Rannsókn 3</b>                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fjöldi sjúklinga                     | 93                                                                                           | 32                                                                                                                          | 24                                                                                                                                                                         |
| Greiningarhópur                      | Sjúklingar með B-CLL sem höfðu fengið alkýlefni, og sem flúðarabín hafði ekki komið að gagni | Sjúklingar með B-CLL sem höfðu ekki sýnt neina svörun eða sjúkdómurinn komið aftur eftir hefðbundna krabbameinslyfjameðferð | Sjúklingar með B-CLL og einn sjúklingur með foreitilfrumuhvítblæði (PLL) sem höfðu ekki sýnt neina svörun eða sjúkdómurinn hafði komið aftur eftir meðferð með flúðarabíni |
| Meðalaldur (ár)                      | 66                                                                                           | 57                                                                                                                          | 62                                                                                                                                                                         |
| Eðli sjúkdóms (%)                    |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Rai-stig III/IV                      | 76                                                                                           | 72                                                                                                                          | 71                                                                                                                                                                         |
| B-einkenni                           | 42                                                                                           | 31                                                                                                                          | 21                                                                                                                                                                         |
| Fyrri meðferðir (%):                 |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Alkýlefni                            | 100                                                                                          | 100                                                                                                                         | 92                                                                                                                                                                         |
| Flúðarabín                           | 100                                                                                          | 34                                                                                                                          | 100                                                                                                                                                                        |
| Fjöldi fyrri meðferðaráætlana (bil)  | 3 (2-7)                                                                                      | 3 (1-10)                                                                                                                    | 3 (1-8)                                                                                                                                                                    |
| Upphaflegir lyfjaskammtar            | Stigvaxandi aukning frá 3 til 10 til 30 mg                                                   | Stigvaxandi aukning frá 10 til 30 mg                                                                                        | Stigvaxandi aukning frá 10 til 30 mg                                                                                                                                       |
| Endanlegir lyfjaskammtar             | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                     | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                                                    | 30 mg í bláæð 3 x í viku                                                                                                                                                   |
| Heildar svörunarhlutfall (%)         | 33                                                                                           | 21                                                                                                                          | 29                                                                                                                                                                         |
| (95% öryggismörk)                    | (23-43)                                                                                      | (8-33)                                                                                                                      | (11-47)                                                                                                                                                                    |
| Fullkomin svörun                     | 2                                                                                            | 0                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                          |
| Hlutasvörun                          | 31                                                                                           | 21                                                                                                                          | 29                                                                                                                                                                         |
| Meðalendingartími svörunar (mánuðir) | 7                                                                                            | 7                                                                                                                           | 11                                                                                                                                                                         |
| (95% öryggismörk)                    | (5-8)                                                                                        | (5-23)                                                                                                                      | (6-19)                                                                                                                                                                     |
| Meðaltími fram að svörun (mánuðir)   | 2                                                                                            | 4                                                                                                                           | 4                                                                                                                                                                          |
| (95% öryggismörk)                    | (1-2)                                                                                        | (1-5)                                                                                                                       | (2-4)                                                                                                                                                                      |
| Lifun án sjúkdómsframvindu (mánuðir) | 4                                                                                            | 5                                                                                                                           | 7                                                                                                                                                                          |
| (95% öryggismörk)                    | (3-5)                                                                                        | (3-7)                                                                                                                       | (3-9)                                                                                                                                                                      |
| Lifun (mánuðir):                     |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| (95% öryggismörk)                    |                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                            |
| Allir sjúklingarnir                  | 16 (12-22)                                                                                   | 26 (12-44)                                                                                                                  | 28 (7-33)                                                                                                                                                                  |
| Svarendur                            | 33 (26-EV)                                                                                   | 44 (28-EV)                                                                                                                  | 36 (19-EV)                                                                                                                                                                 |

EV = ekki vitað

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf voru ákvörðuð hjá í sjúklingum með langvarandi B-eitilfrumuhvítblæði (B-CLL) sem höfðu ekki áður fengið MabCampath og ekki brugðist jákvætt við meðferð með púrinhlíðstæðum. MabCampath var gefið sem innrennsli í bláæð í 2 klst. í ráðlögðum skömmtum, sem voru upphaflega 3 mg og voru síðan auknir í 30 mg, þrisvar í viku, í allt að 12 vikur. Lyfjahvörf MabCampath voru samkvæmt tveggja hólfa líkani og sýndu ólínuleg brottvörf. Eftir gjöf síðasta 30 mg skammtsins var meðaldreifirúmmál við jafnvigi 0,15 l/kg (á bilinu 0,1-0,4 l/kg), sem benti til þess að dreifingin væri aðallega í utanfrumuvökva og plasmahólf. Almenn úthreisun úr líkamanum minnkaði við endurtekna gjöf vegna minnkaðrar viðtakamiðlaðrar úthreisunar (þ.e. taps á útlægum CD52-viðtökum). Við endurtekna gjöf og þar af leiðandi uppsöfnunarþéttni í plasma nálgadist brotthvarf

núllstíghvörf. Helmingunartíminn var 8 klst. (á bilinu 2-32 klst.) eftir fyrsta 30 mg skammtinn og var 6 dagar (á bilinu 1-14 dagar) eftir síðasta 30 mg skammtinn. Jafnvægisþéttni náðist eftir gjöf í um 6 vikur. Enginn sjáanlegur munur var á lyfjahvörfum milli karla og kvenna og ekki heldur neinn munur milli aldursflokka.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt mat á alemtuzumabi í dýrum hefur takmarkast við cynomolgus-apa vegna þess að CD52 mótefnavakinn kemur ekki fyrir hjá öðrum tegundum en primötum.

Algengustu áhrif meðferðar hjá þessari dýrategund birtust í eitilfrumufæð. Væg uppsöfnuð áhrif á magn eitilfrumueyðingar komu fram við rannsóknir á endurteknum skömmtum og samanburði við staka skammta. Eitilfrumueyðingin gekki fljótt til baka eftir að skammtar voru stöðvaðir. Afturkvæm daufkyrningafæð kom í ljós eftir daglega lyfjagjöf í bláæð eða undir húð í 30 daga en ekki eftir staka skammta eða daglega skammta í 14 daga. Meinvefjafræðileg rannsókn á beinmergssýnum sýndi ekki neinar marktækar breytingar sem stafað gætu af meðferðinni. Stakir skammtar, 10 og 30 mg/kg í bláæð, komu af stað meðalmiklu til miklu blóðþrýstingsfalli ásamt vægum hjartahraðslætti.

MabCampath Fab-binding fannst í eitilvefjum og í einkjörnunga-átfrumukerfinu. Marktæk Fab-binding fannst einnig í æxlunarfærum karldýra (eistalyppu, sæði, sæðisblöðrungi) og í húð.

Engar aðrar niðurstöður úr áður nefndum rannsóknum á eiturhrifum veita upplýsingar sem eru marktækar fyrir klínísku notkun.

Engar skamm- eða langtíma dýratilraunir hafa verið gerðar með MabCampath til að meta krabbameinsmyndunar- eða stökkbreytiáhrif lyfsins.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Tvínatríum edetat  
Pólýsorbit 80  
Kalíumklóríð  
Kalíumtvívétnisfosfat  
Natríumklóríð  
Tvíbasískt natríumfosfat  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið ætti ekki að blanda með öðrum lyfjum en þeim sem tilgreind eru í kafla 6.6.

Ekki er vitað um ósamrýmanleika við önnur lyf. Hins vegar skal ekki bæta öðrum lyfjum við MabCampath innrennslislyfið eða gefa þau með innrennsli samtímis um sömu innrennslisslöngu.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas: 3 ár

**Blönduð lausn:** MabCampath inniheldur ekki nein rotvarnarefni. MabCampath ætti að nota innan 8 klst eftir þynningu. Lausnir má geyma við 15°C-30°C eða í kæli. Þetta á þó aðeins við ef blöndun lausnarinnar fer fram með smitgát og ef lausnin er varin fyrir ljósi.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri af tegund I, lokað með gúmmítappa, sem inniheldur 1 ml af þykkni.

Pakkningastærð: Askja með 3 hettuglösum.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Innihald hettuglassins á að skoða með tilliti til efnisagna og upplitar áður en lyfið er notað. Ef efnisagnir sjást í upplausninni eða ef þykknið er upplitað skal ekki nota hettuglasið.

MabCampath inniheldur engin rotvarnarefni og því er mælt með því að MabCampath sé útbúið til innrennslis í bláæð með smitgát og að þynnta innrennslislausnin sé gefin innan 8 klst. frá því að hún var útbúin og hún varin ljósi. Hæfilegu magni af innihaldi hettuglassins skal bæta í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða glúkósulausn (5%) fyrir stungulyf. Pokanum skal snúið varlega við svo að blöndun lausnarinnar eigi sér stað. Gæta skal varúðar til að tryggja að tilbúin lausnin haldist sæfð, sérstaklega þar sem hún inniheldur engin rotvarnarefni.

Öðrum lyfjum skal ekki bætt í MabCampath-innrennslislausnina eða gefa samtímis í innrennslis um sömu bláæðarslönguna (sjá kafla 4.5).

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef hettuglasið brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað. Konur, sem eru þungaðar eða eru að reyna að verða þungaðar, ættu ekki að handfjatla MabCampath.

Beita skal viðeigandi aðferðum við meðhöndlun og förgun. Því sem fer til spillis eða verður afgangsskal farga með brennslu.

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef lykjan brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað.

#### 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Holland

#### 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/193/002/IS



**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 06/07/2001

Dagsetning endunýjunar: 10/07/2011

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>.

Medicinal product no longer authorised

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG  
FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

**A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

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

Genzyme Flanders bvba  
Cipalstraat 8  
2440 Geel  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
D-13342 Berlin  
Þýskaland

**B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Markaðsleyfishafi skal afla samþykkis vegna fræðslubæklings, hjá yfirvöldum á hverjum stað.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem ávísa MabCampath fái í hendur upplýsinga-pakka fyrir heilbrigðisstarfsfólk, sem inniheldur eftirfarandi:

- Fræðslubækling
- Samantekt á eiginleikum lyfs, fylgiseðil og áletranir

**Lykilatriði sem verða að vera í fræðslubæklingi**

- Ábending um hættu á tækisfærissýkingum, sér í lagi CMV-veirudreyra.
- Ábending um að forðast bólusetningu með lifandi bóluefni í a.m.k. 12 mánuði eftir að meðferð með MabCampath lýkur.

- Hætta á fylgikvillum tengdum innrennsli.
  - Þörfin á lyfjagjöf fyrir meðferð
  - Að nauðsynlegt sé að hafa tiltækan búnað og lyf til meðferðar á ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal endurlífgunarbúnað, á meðan lyfið er gefið.
  - Að hættan á fylgikvillum tengdum innrennsli sé mest í fyrstu meðferðarvikunni.
  - Að ef aukaverkanir eru í meðallagi eða alvarlegar skal halda áfram með sömu skammta (þ.e. ekki stækka skammta) þar til hver skammtur þolist vel.
  - Að ef meðferð er hætt lengur en í 7 daga skal hefja MabCampath-gjöf að nýju með hægt vaxandi skammtastækkun.

## • ÖNNUR SKILYRÐI

Markaðsleyfishafi mun halda áfram að senda inn PSUR á hverju ári, nema annað sé ákveðið af Sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn.

### Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að gera rannsóknir og vinna viðbótarverkefni tengd lyfjagát sem tilgreind eru í áætlun um lyfjagát, eins og fram kemur í útgáfu 3.3 af áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2. í markaðsleyfisumsókninni og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR) skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Medicinal product no longer authorised

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Medicinal product no longer authorised

**A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****PAKKI****1. HEITI LYFS**

MabCampath 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Alemtuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Einn ml inniheldur 10 mg af alemtuzumabi  
Hver lykja inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Önnur innihaldsefni:  
Tvínatríum edetat, polýsorbit 80, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, natríumklóríð,  
tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
3 x 3 ml lykjur  
30 mg/3 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Lesið fylgiseðilinn varðandi upplýsingar um geymsluþol lyfsins eftir blöndun

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa  
Geymið í upprunalegum pakkingum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lausn, sem hellist niður eða er afgangs, skal farga með brennslu

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Markaðsleyfishafi:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/193/001/IS

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskilt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur



**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LYKJA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

MabCampath 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Alemtuzumab  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

30 mg/3 ml

**6. ANNÆÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****PAKKI****1. HEITI LYFS**

MabCampath 30 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Alemtuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Einn ml inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.  
Hvert hettuglas inniheldur 30 mg alemtuzumabi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Önnur innihaldsefni:  
Tvínatríum edetat, polýsorbit 80, kalíumklóríð, kalíumtvíhýdrógenfosfat, natríumklóríð, tvínatríumfosfat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
3 x 1 ml hettuglös  
30 mg/ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í æð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Lesið fylgiseðilinn varðandi upplýsingar um geymsluþol lyfsins eftir blöndun

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa  
Geymið í upprunalegum pakkingum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lausn, sem hellist niður eða er afgangs, skal farga með brennslu

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Markaðsleyfishafi:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/193/002/IS

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfið er lyfseðilsskilt

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

MabCampath 30 mg/ml innrennsliþykkni, lausn  
Alemtuzumab  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

30 mg/ml

**6. ANNAÐ**

Medicinal product no longer authorised

**B. FYLGISEÐILL**

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### MabCampath 10 mg/ml innrennslispykkni, lausn Alemtuzumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum

1. Upplýsingar um MabCampath og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MabCampath
3. Hvernig nota á MabCampath
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MabCampath
6. Aðrar upplýsingar

#### 1. UPPLÝSINGAR UM MABCAMPATH OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

MabCampath er notað við meðferð hjá sjúklingum með langvarandi eitilfrumuhvítblæði sem er krabbamein í eitilfrumum (ákveðin gerð af hvítum blóðfrumum). Það er notað í þeim tilfellum þegar samsett krabbameinslyfjameðferð með flúðarabíni (annað lyf sem notað er við meðferð hvítblæðis) hentar ekki.

Virka efnið í MabCampath, alemtuzumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni er mótefni (ákveðin tegund próteins) sem hefur verið hannað til að þekkja og bindast ákveðinni byggingareiningu (kallast mótefnavaki) sem finnst á ákveðnum frumum í líkamanum. Hjá einstaklingum með eitilfrumuhvítblæði eru framleiddar of margar eitilfrumur. Alemtuzumab hefur verið hannað til að bindast glýkópróteini (prótein sem er þakið sykursameindum) sem eru á yfirborði eitilfrumna. Við þessa bindingu deyja eitilfrumurnar og það hjálpar við stjórn á eitilfrumuhvítblæðinu.

#### 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA MABCAMPATH

**Ekki má nota MabCampath ef þú:**

- ert með ofnæmi fyrir alemtuzumabi eða próteinum af líkum uppruna eða einhverju öðru innihaldsefna MabCampath (sjá kafla 6 „Aðrar upplýsingar“. Læknirinn þinn upplýsir þig um það.
- ert með sýkingu.
- ert með HIV-sýkingu.
- ert með annað, virkt krabbamein.
- ert þunguð (sjá einnig „Meðganga“).

**Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun MabCampath:**

Þegar þér er gefið MabCampath **í fyrsta sinn** geturðu fengið aukaverkanir fljótt eftir fyrsta innrennsli (sjá 4. kafla „Hugsanlegar aukaverkanir“). Þessar aukaverkanir minnka smátt og smátt þegar meðferð er haldið áfram.

## Auk þess getur verið að þér verði gefnir

- **sterar, andhistamín eða verkjalyf** (meðferð við sóthita) til að draga úr sumum aukaverkunum.

MabCampath-skammtar verða ekki auknir áður en dregur úr aukaverkunum.

MabCampath meðferð getur dregið úr náttúrulegri mótstöðu þinni gegn sýkingum.

- **sýklalyf og veirulyf** til að veita þér aukna vörn.

Þú munt vera skoðaður til að leita eftir einkennum ákveðinnar veirusýkingar sem kölluð er *cytomegaloveirusýking* (CMV) meðan á MabCampath meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að henni lýkur.

## Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér ef þú

- ert með **hjartasjúkdóm eða brjóstverki** og/eða þú ert að fá meðferð við **háþrýstingi** þar sem MabCampath getur valdið versnun þessara kvilla. Sjúklingar með slíka kvilla geta verið í meiri hættu á að fá hjartaáfall.
- hefur fengið **frumudrepandi lyf** eða **almenn lyf** sem hafa í för með sér mikla hættu á hjartaskemmdum getur hugsast að læknirinn vilji fylgjast með hjartastarfsemi þinni (hjartalínurit, hjartsláttur, líkamsþyngd) meðan þú notar MabCampath.
- hefur aðrar aukaverkanir, oftast blóðkvilla vegna MabCampath meðferðar. Læknirinn mun fylgjast vandlega með áhrifum meðferðar og ástandi þínu með því að skoða þig og taka reglubundið blóðsýni til rannsókna.
- ert eldri en 65 ára þar sem þú gætir þolað lyfið verr en aðrir sjúklingar.

Þú getur fengið **ofnæmisviðbrögð** á meðan þér er gefin MabCampath innrennslislausnin, sérstaklega vegna innihalds próteina. Ef það gerist mun læknirinn gefa þér meðferð við því.

Vegna möguleika á banvænum viðbrögðum við **gjöf** á hverskonar blóðhlutum í kjölfar meðferðar með MabCampath, er mælt með því að þú talir við lækinn um **geislun blóðhluta** áður en gjöf þeirra fer fram. Láttu lækinn vita ef vart verður óvenjulegra einkenna eftir blóðgjöf.

Ekki er mælt með notkun MabCampath hjá börnum undir 17 ára aldri eða hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarkvilla.

## Notkun annarra lyfja

Látið lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega á ekki að gefa MabCampath innan þriggja vikna frá notkun **annarra krabbameinslyfja**.

Ekki á að bólusetja þig með lifandi veirubóluefni meðan á meðferð stendur og a.m.k. ekki í 12 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækinn þinn áður en nokkur bólusetning er gerð.

## Meðganga

MabCampath má alls ekki gefa þunguðum konum og þess vegna átt þú:

- að láta lækinn þinn vita þegar í stað ef þú ert eða heldur að þú sért þunguð.
- ef þú ert kona á barneignaraldri eða frjór karlmaður, skaltu nota öruggar getnaðarvarnir áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og í 6 mánuði eftir meðferðina.

## Brjóstagjöf

Þú átt að hætta brjóstagjöf þegar meðferð hefst og þú átt ekki að hefja brjóstagjöf aftur fyrr en að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð lýkur og þú hefur rætt við lækinn um málið.

## Akstur og notkun véla

Rannsóknir á áhrifum MabCampath á hæfileika til aksturs og notkunar véla hafa ekki farið fram. Þó skal aðgát höfð á þar sem rugl og syfja hafa sést. Leitaðu ráða hjá lækni þínum.

## 3. HVERNIG NOTA Á MABCAMPATH

MabCampath er gefið í æð sem dreypi (sjá einnig „Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk“).

Í hvert skipti sem þér er gefið MabCampath tekur það um 2 klukkustundir að koma allri lausninni inn í blóðrásina.

MabCampath meðferð getur staðið í allt að **12 vikur** en það fer eftir framvindunni hjá þér.

**Fyrsta vika:** Læknirinn mun auka skammtinn rólega af MabCampath til að draga úr líkum á aukaverkunum og gefa líkamanum færi á að þola betur MabCampath.

Ef þú finnur fyrir snemmkomnum aukaverkunum getur verið að byrjunarskammtarnir verði endurteknir þar til áhrifin minnka eða hverfa. Læknirinn þinn mun fylgjast vel með þér og ákveða hvað eru hæfilegir skammtar af MabCampath fyrir þig allan meðferðartímann.

### Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum veitir læknirinn þinn þér meðferð eins og við á.

## 4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur MabCampath valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Verið getur að læknirinn þinn gefi þér önnur lyf eða að hann breyti lyfjaskömmunum hjá þér til að draga úr aukaverkunum (sjá kafla 2 „Gæta skal sérstakrar varúðar“).

**Alvarlegar aukaverkanir**, m.a. öndunarerfiðleikar, bólga í lungum, alvarleg andnað, yfirlið, hjartaáfall, lág gildi rauðra blóðkorna og blóðflagna, sýkingar, heilablæðing (innankúpublæðing) hafa komið fram og valdið dauða. Sjúkdómar er tengjast ofvirku ónæmiskerfi þegar ónæmiskerfið ræðst á eigin líkama geta valdið lágum gildum rauðra blóðkorna og blóðflagna og/eða lágum gildum hvíttra blóðkorna og taugasjúkdómum og slíkir sjúkdómar geta líka verið banvænir. **Segðu lækni þínum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja þessara aukaverkana.**

Auk þess hefur verið tilkynnt um niðurstöður prófana sem gefa til kynna tilvist mótefna sem geta eytt rauðum blóðkornum (Coombs-próf).

**Mjög algengar** aukaverkanir (sjást hjá að minnsta kosti 1 af hverjum 10 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

**Venjulega verður vart við eina eða fleiri af þessum aukaverkunum í fyrstu viku eftir upphaf meðferðar:**

- sótthiti, skjálfti, kuldahrollur, aukin svitamyndun, ógleði, uppköst, lækkaður blóðþrýstingur, lág gildi hvíttra/rauðra blóðkorna, sýkingar þar með talið lungnabólga og sýking í blóði, erting



og/eða sár í munni, lág gildi blóðflagna, þreyta, útbrot, kláði, roðaútbrot, mæði, höfuðverkur, niðurgangur og lystarleysi.

Þær eru venjulega vægar eða meðalmiklar og minnka smám saman meðan á meðferð stendur.

**Algengar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 sjúklingum af hverjum 100 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

- háþrýstingur, hraður eða hægur hjartsláttur, mjög hraður hjartsláttur, æðakrampi
- roði í andliti, marblettir í húð
- breytt bragðskyn
- minnkað snertiskyn
- sundl, svimi, yfirlíð, skjálfti eða skjálftahreyfingar, órói
- augnbólga (t.d. tárubólga)
- náladoði eða brunatilfinning í húð
- afbrigðileg lifrarstarfsemi, hægðatregða, meltingarónot, óeðlilegur vindgangur.
- bólga, erting og/eða þrengslatilfinning í lungum, hálsi og/eða ennis- og kinnholum, of lítið súrefni kemst til líffæra, hósti, blóðhósti
- blæðingar í kvið (t.d. í maga og þörmum )
- viðbrögð á stungustað þar með talið roði, þroti, verkur, mar og bólga
- almenn vanlíðan, þróttleysi, verkir í ýmsum líkamshlutum (vöðvum, baki, brjósti, beinum, liðamótum, maga og smáþörmum)
- þyngdartap, þurrkur, þorsti, bólga í neðri hluta fótleggja, hitabreytingartilfinning , lækkun kalk- og natríum-gilda í blóði
- flensulík einkenni
- graftarkýli, roði í húð eða ofnæmiseinkenni í húð, blöðrur í húð
- rugl, kvíði, þunglyndi, svefnleysi

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 sjúklinga af hverjum 1.000 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

- beinmergskvilli
- hjartakvilli (hjartastopp, hjartaáfall, hjartabilun, óeðlilegur hjartsláttur),
- blóðkvilli (óeðlileg storknun, lækkun próteina, lág kalíumgildi)
- hár blóðsykur, versnun sykursýki
- blæðing og bólga í tannholdi, blöðrur á tungu, blóðnasir
- vökvi í lungum, öndunarerfiðleikar, önghljóð við öndun, nefrennsli, lungnakvilli, eitlakovillar
- taugaóstyrkleiki, afbrigðilegar hugsanir
- bólga í kringum augu
- hátíðnihljóð í eyrum, heyrnarleysi
- hiksti, ropi
- hæsi
- afbrigðileg nýrnastarfsemi
- garnalömun
- getuleysi
- óstöðugleiki, aukin vöðvaspenna
- afbrigðileg aukning eða breyting á næmi við snertingu
- afbrigðileg skynjun/tilfinning eða hreyfing
- verkir við þvaglát, minnkað þvagmagn, aukin tíðni þvagláta, blóð í þvagi, ósjálfráð tæming
- æxlislýsuheilkenni (efnaskiptasjúkdómur, sem getur byrjað með verk í síðu og blóði í þvagi)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

## 5. HVERNIG GEYMA Á MABCAMPATH

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota MabCampath eftir fyrningardagsetningu sem er á öskjunni og merkimiða lykju á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið lyfið í upprunalegum pakkningum til varnar gegn ljósi.

MabCampath skal nota innan 8 klst. eftir þynningu. Á þeim tíma má geyma lausnina við 15°C-30°C eða í kæli.

Ekki nota MabCampath ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg fyrir lyfjagjöf.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun losa þig við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur MabCampath

**Virkt** innihaldsefni er alemtuzumab.

Einn ml inniheldur 10 mg af alemtuzumabi. Hver lykja inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.

**Önnur** innihaldsefni eru tvínatríum edetat, pólýsorbat 80, kalíumklóríð, kalíumtvívívetnisfosfat, natríumklóríð, tvíbasískt natríumfosfat og vatn fyrir stungulyf.

### Útlit MabCampath og pakkningastærðir

MabCampath innrennslisþykkni, lausn kemur í glerlykjum.

Hver pakki af MabCampath inniheldur 3 lykjur.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

**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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu>

#### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:**

Í fyrstu viku eru 3 mg af MabCampath gefin á fyrsta degi, á öðrum degi eru gefin 10 mg og á þriðja degi 30 mg ef skammtar þolast vel. MabCampath er síðan gefið í 30 mg skömmtum annan hvern dag þrísvar í hverri viku, í allt að 12 vikur.

Innihald lykjunnar á að skoða með tilliti til efnisagna og upplitar áður en lyfið er notað. Ef efnisagnir sjást í upplausninni eða ef þykknið er upplitað skal ekki nota lykjuna.

MabCampath inniheldur engin rotvarnarefni og því er mælt með að MabCampath sé útbúið til innrennslis í bláæð með smitgát og að þynnta innrennslislausnin sé varin gegn ljósi og gefin innan 8 klst. eftir að hún er útbúin. Hæfilegu magni af innihaldi lykjunnar skal bæta í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða glúkósulausn (5%) gegnum dauðhreinsaða, þráðlausa, 5 µm síu sem

bindur lítið prótein. Pokanum skal snúið varlega við svo að blöndun lausnarinnar eigi sér stað. Þess skal gætt að lausnin haldist dauðhreinsuð, einkum þar sem hún inniheldur engin rotvarnarefni.

Öðrum lyfjum ætti ekki að bæta í MabCampath-innrennslislausnina eða gefa samtímis í innrennsli um sömu bláæðarslönguna.

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef lykjan brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað. Konur, sem eru þungaðar eða eru að reyna að verða þungaðar, ættu ekki að handfjatla MabCampath.

Beita skal viðeigandi aðferðum við meðhöndlun og förgun. Því sem fer til spillis eða verður afgangsskal farga með brennslu.

Medicinal product no longer authorised

## FYLGISEÐILL:UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### MabCampath 30 mg/ml innrennsliþykkni, lausn Alemtuzumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem talðar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum

1. Upplýsingar um MabCampath og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MabCampath
3. Hvernig nota á MabCampath
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MabCampath
6. Aðrar upplýsingar

#### 1. UPPLÝSINGAR UM MABCAMPATH OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

MabCampath er notað við meðferð hjá sjúklingum með langvarandi eitilfrumuhvítblæði sem er krabbamein í eitilfrumum (ákveðin gerð af hvítum blóðkornum). Það er notað í þeim tilfellum þegar samsett krabbameinslyfjameðferð með flúðarabíni (annað lyf sem notað er við meðferð hvítblæðis) hentar ekki.

Virka efnið í MabCampath, alemtuzumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni er mótefni (ákveðin tegund próteins) sem hefur verið hannað til að þekkja og bindast ákveðinni byggingareiningu (kallast mótefnavaki) sem finnst á ákveðnum frumum í líkamanum. Hjá einstaklingum með eitilfrumuhvítblæði eru framleiddar of margar eitilfrumur. Alemtuzumab hefur verið hannað til að bindast glýkópróteini (prótein sem er þakið sykursameindum) sem eru á yfirborði eitilfrumna. Við þessa bindingu deyja eitilfrumurnar og það hjálpar við stjórn á eitilfrumuhvítblæðinu.

#### 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA MABCAMPATH

**Ekki má nota MabCampath ef þú:**

- ert með ofnæmi fyrir alemtuzumabi eða próteinum af líkum uppruna eða einhverju öðru innihaldsefna MabCampath (sjá kafla 6 „Aðrar upplýsingar“. Læknirinn þinn upplýsir þig um það.
- ert með sýkingu.
- ert með HIV-sýkingu.
- ert með annað, virkt krabbamein.
- ert þunguð (sjá einnig „Meðganga“).

**Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun MabCampath:**

Þegar þér er gefið MabCampath **í fyrsta sinn** geturðu fengið aukaverkanir fljótt eftir fyrsta innrennsli (sjá 4. kafla „Hugsanlegar aukaverkanir“). Þessar aukaverkanir minnka smátt og smátt þegar meðferð er haldið áfram.

## Auk þess getur verið að þér verði gefnir

- **sterar, andhistamín eða verkjalyf** (meðferð við sóthita) til að draga úr sumum aukaverkunum.

MabCampath-skammtar verða ekki auknir áður en dregur úr aukaverkunum.

MabCampath meðferð getur dregið úr náttúrulegri mótstöðu þinni gegn sýkingum.

- **sýklalyf og veirulyf** til að veita þér aukna vörn.

Þú munt vera skoðaður til að leita eftir einkennum ákveðinnar veirusýkingar sem kölluð er cytomegaloveirusýking (CMV) á meðan á MabCampath meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að henni lýkur.

## Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér ef þú

- ert með **hjartasjúkdóm eða brjóstverki** og/eða þú ert að fá meðferð við **háþrýstingi** þar sem MabCampath getur valdið versnun þessara kvilla. Sjúklingar með slíka kvilla geta verið í meiri hættu á að fá hjartaáfall.
- hefur fengið **frumudrepandi lyf** eða **almenn lyf** sem hafa í för með sér mikla hættu á hjartaskemmdum getur hugsast að læknirinn vilji fylgjast með hjartastarfsemi þinni (hjartalínurit, hjartsláttur, líkamsþyngd) meðan þú notar MabCampath.
- hefur aðrar aukaverkanir, oftast blóðkvilla vegna MabCampath meðferðar. Læknirinn mun fylgjast vandlega með áhrifum meðferðar og ástandi þínu með því að skoða þig og taka reglubundið blóðsýni til rannsóknar.
- ert eldri en 65 ára þar sem þú gætir þolað lyfið verr en aðrir sjúklingar.

Þú getur fengið **ofnæmisviðbrögð** á meðan þér er gefin MabCampath innrennslislausnin, sérstaklega vegna innihalds próteina. Ef það gerist mun læknirinn gefa þér meðferð við því.

Vegna möguleika á banvænum viðbrögðum við **gjöf** á hverskonar blóðhlutum í kjölfar meðferðar með MabCampath, er mælt með því að þú talir við lækninn um **geislun blóðhluta** áður en gjöf þeirra fer fram. Láttu lækninn vita ef vart verður óvenjulegra einkenna eftir blóðgjöf.

Ekki er mælt með notkun MabCampath hjá börnum undir 17 ára aldri eða hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarkvilla.

## Notkun annarra lyfja

Látið lækninn um vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega á ekki að gefa MabCampath innan þriggja vikna frá notkun **annarra krabbameinslyfja**.

Ekki á að bólusetja þig með lifandi veirubóluefni meðan á meðferð stendur og a.m.k. ekki í 12 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækninn þinn áður en nokkur bólusetning er gerð.

## Meðganga

MabCampath má alls ekki gefa þunguðum konum og þess vegna átt þú:

- að láta lækninn þinn vita þegar í stað ef þú ert eða heldur að þú sért þunguð.
- ef þú ert kona á barneignaraldri eða frjór karlmaður, skaltu nota öruggar getnaðarvarnir áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og í 6 mánuði eftir meðferðina.

## Brjóstagjöf

Þú átt að hætta brjóstagjöf þegar meðferð hefst og þú átt ekki að hefja brjóstagjöf aftur fyrr en að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð lýkur og þú hefur rætt við lækinn um málið.

## Akstur og notkun véla

Rannsóknir á áhrifum MabCampath á hæfileika til aksturs og notkunar véla hafa ekki farið fram. Þó skal aðgát höfð á þar sem rugl og syfja hafa sést. Leitaðu ráða hjá lækni þínum.

## 3. HVERNIG NOTA Á MABCAMPATH

MabCampath er gefið í æð sem dreypi (sjá einnig „Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk“).

Í hvert skipti sem þér er gefið MabCampath tekur það um 2 klukkustundir að koma allri lausninni inn í blóðrásina.

MabCampath meðferð getur staðið í allt að **12 vikur** en það fer eftir framvindunni hjá þér.

**Fyrsta vika:** Læknirinn mun auka skammtinn rólega af MabCampath til að draga úr líkum á aukaverkunum og gefa líkamanum færi á að þola betur MabCampath.

Ef þú finnur fyrir snemmkomnum aukaverkunum getur verið að byrjunarskammtarnir verði endurteknir þar til áhrifin minnka eða hverfa. Læknirinn þinn mun fylgjast vel með þér og ákveða hvað eru hæfilegir skammtar af MabCampath fyrir þig allan meðferðartímann.

**Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum veitir læknirinn þinn þér meðferð eins og við á.

## 4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur MabCampath valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Verið getur að læknirinn þinn gefi þér önnur lyf eða að hann breyti lyfjaskömmtunum hjá þér til að draga úr aukaverkunum (sjá kafla 2 „Gæta skal sérstakrar varúðar“).**

**Alvarlegar aukaverkanir**, m.a. öndunarerfiðleikar, bólga í lungum, alvarleg andnað, yfirlið, hjartaáfall, lág gildi rauðra blóðkorna og blóðflagna, sýkingar, heilablæðing (innankúpublæðing) hafa komið fram og valdið dauða. Sjúkdómar er tengjast ofvirku ónæmiskerfi þegar ónæmiskerfið ræðst á eigin líkama geta valdið lágum gildum rauðra blóðkorna og blóðflagna og/eða lágum gildum hvítablóðkorna og taugasjúkdómum og slíkir sjúkdómar geta líka verið banvænir. **Segðu lækni þínum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja þessara aukaverkana.**

Auk þess hefur verið tilkynnt um niðurstöður prófana sem gefa til kynna tilvist mótefna sem geta eytt rauðum blóðkornum (Coombs-próf).

**Mjög algengar** aukaverkanir (sjást hjá að minnsta kosti 1 af hverjum 10 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

**Venjulega verður vart við eina eða fleiri af þessum aukaverkunum í fyrstu viku eftir upphaf meðferðar:**

- sótthiti, skjálfti, kuldahrollur, aukin svitamyndun, ógleði, uppköst, lækkaður blóðþrýstingur, lág gildi hvíttra/rauðra blóðkorna, sýkingar þar með talið lungnabólga og sýking í blóði, erting

og/eða sár í munni, lág gildi blóðflagna, þreyta, útbrot, kláði, roðaútbrot, mæði, höfuðverkur, niðurgangur og lystarleysi.

Þær eru venjulega vægar eða meðalmiklar og minnka smám saman meðan á meðferð stendur.

**Algengar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 sjúklingum af hverjum 100 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

- háþrýstingur, hraður eða hægur hjartsláttur, mjög hraður hjartsláttur, æðakrampi
- roði í andliti, marblettir í húð
- breytt bragðskyn
- minnkað snertiskyn
- sundl, svimi, yfirlíð, skjálfti eða skjálftahreyfingar, órói
- augnbólga (t.d. tárubólga)
- náladoði eða brunatilfinning í húð
- afbrigðileg lifrarstarfsemi, hægðatregða, meltingarónot, óeðlilegur vindgangur.
- bólga, erting og/eða þrengslatilfinning í lungum, hálsi og/eða ennis- og kinnholum, of lítið súrefni kemst til líffæra, hósti, blóðhósti
- blæðingar í kvið (t.d. í maga og þörmum)
- viðbrögð á stungustað þar með talið roði, þroti, verkur, mar og bólga
- almenn vanlíðan, þróttleysi, verkir í ýmsum líkamshlutum (vöðvum, baki, brjósti, beinum, liðamótum, maga og smáþörmum)
- þyngdartap, þurrkur, þorsti, bólga í neðri hluta fótleggja, hitabreytingartilfinning, lækkun kalk- og natríum-gilda í blóði
- flensulík einkenni
- graftarkýli, roði í húð eða ofnæmiseinkenni í húð, blöðrur í húð
- rugl, kvíði, þunglyndi, svefnleysi

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 sjúklinga af hverjum 1.000 sjúklingum sem eru meðhöndlaðir í klínískum tilraunum):

- beinmergskvilli
- hjartakvilli (hjartastopp, hjartaáfall, hjartabilun, óeðlilegur hjartsláttur),
- blóðkvilli (óeðlileg storknun, lækkun próteina, lág kalíumgildi)
- hár blóðsykur, versnun sykursýki
- blæðing og bólga í tannholdi, blöðrur á tungu, blóðnasir
- vökvi í lungum, öndunarerfiðleikar, önghljóð við öndun, nefrennsli, lungnakvilli, eitlakovillar
- taugaóstyrkleiki, afbrigðilegar hugsanir
- bólga í kringum augu
- hátíðnihljóð í eyrum, heyrnarleysi
- hiksti, ropi
- hæsi
- afbrigðileg nýrnastarfsemi
- garnalömun
- getuleysi
- óstöðugleiki, aukin vöðvaspenna
- afbrigðileg aukning eða breyting á næmi við snertingu
- afbrigðileg skynjun/tilfinning eða hreyfing
- verkir við þvaglát, minnkað þvagmagn, aukin tíðni þvagláta, blóð í þvagi, ósjálfráð tæming
- æxlislýsuheilkenni (efnaskiptasjúkdómur, sem getur byrjað með verk í síðu og blóði í þvagi)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.



## 5. HVERNIG Á AÐ GEYMA MABCAMPATH

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota MabCampath eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða hettuglassins á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið lyfið í upprunalegum pakkningum til varnar gegn ljósi.

MabCampath skal nota innan 8 klst. eftir þynningu. Á þeim tíma má geyma lausnina við 15°C-30°C eða í kæli.

Ekki nota MabCampath ef einhverjar agnir eða mislitun er sjáanleg fyrir lyfjagjöf.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun losa þig við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur MabCampath

**Virkt** innihaldsefni er alemtuzumab.

Einn ml inniheldur 30 mg af alemtuzumabi. Hvert hettuglas inniheldur 30 mg af alemtuzumabi.

**Önnur** innihaldsefni eru tvínatríum edetat, pólysorbat 80, kalíumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, natríumklóríð, tvíbasískt natríumfosfat og vatn fyrir stungulyf.

### Útlit MabCampath og pakkningastærð

MabCampath innrennslisþykkni, lausn kemur í hettuglasi.

Hver pakki af MabCampath inniheldur 3 hettuglös.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

**Italia/Malta**  
Genzyme Srl (Italia/Italia),  
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

#### **Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)  
<http://www.ema.europa.eu>

#### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:**

Í fyrstu viku eru 3 mg af MabCampath gefin á fyrsta degi, á öðrum degi eru gefin 10 mg og á þriðja degi 30 mg ef skammtar þolast vel. MabCampath er síðan gefið í 30 mg skömmtum annan hvern dag þrisvar í hverri viku, í allt að 12 vikur.

Innihald hettuglassins á að skoða með tilliti til efnisagna og upplitunar áður en lyfið er notað. Ef efnisagnir sjást í upplausninni eða ef þykknið er upplitað skal ekki nota hettuglasið.

MabCampath inniheldur engin rotvarnarefni og því er mælt með að MabCampath sé útbúið til innrennslis í bláæð með smitgát og að þynnta innrennslislausnin sé varin gegn ljósi og gefin innan 8 klst. eftir að hún er útbúin. Hæfilegu magni af innihaldi hettuglassins skal bæta í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða glúkósulausn (5%) gegnum dauðhreinsaða, þráðalausa, 5 µm síu sem bindur lítið prótein. Pokanum skal snúið varlega við svo að blöndun lausnarinnar eigi sér stað. Þess skal gætt að lausnin haldist dauðhreinsuð, einkum þar sem hún inniheldur engin rotvarnarefni.

Öðrum lyfjum ætti ekki að bæta í MabCampath-innrennslislausnina eð gefa samtímis í innrennsli um sömu bláæðarslönguna.

Aðgát skal auðsýnd við meðhöndlun og blöndun MabCampath-lausnarinnar. Mælt er með því að notaðir séu latex-hanskar og öryggisgleraugu til að koma í veg fyrir skaðvænleg áhrif ef hettuglasið brotnar eða annar leki í ógáti á sér stað. Konur, sem eru þungaðar eða eru að reyna að verða þungaðar, ættu ekki að handfjatla MabCampath.

Beita skal viðeigandi aðferðum við meðhöndlun og förgun. Því sem fer til spillis eða verður afgangs skal farga með brennslu.

Medicinal product no longer authorised