

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabCampath 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 10 mg di alemtuzumab
Ciascuna fiala contiene 30 mg di alemtuzumab.

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti IgG1 kappa ottenuto con tecniche di ingegneria genetica specifico per una glicoproteina (CD52) di 21-28 kD della superficie cellulare del linfocita. L'anticorpo viene prodotto in una sospensione di cellule di mammifero (ovaio del criceto cinese) in un terreno di coltura.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Concentrato da incolore a leggermente giallo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MabCampath è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-LLC) per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MabCampath deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della terapia oncologica.

Posologia

Durante la prima settimana di trattamento, MabCampath deve essere somministrato in dosi crescenti: 3 mg il 1° giorno, 10 mg il 2° giorno e 30 mg il 3° giorno, presumendo che ciascuna dose sia ben tollerata. Successivamente la dose giornaliera consigliata è di 30 mg, somministrati 3 volte alla settimana a giorni alterni fino a un massimo di 12 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti, l'incremento graduale della dose a 30 mg può essere effettuato in 3-7 giorni. Se però insorgono reazioni avverse acute da moderate a gravi, come ipotensione, rigidità, febbre, respiro corto, brividi, eruzioni cutanee e broncospasmo (alcune delle quali possono essere dovute al rilascio di citochine) alla dose di 3 mg o di 10 mg, quelle dosi devono essere ripetute giornalmente finché non siano ben tollerate prima di provare a passare alla dose successiva (vedere paragrafo 4.4).

La durata mediana della terapia è stata di 11,7 settimane per i pazienti in trattamento di prima linea e 9,0 settimane per i pazienti trattati precedentemente.

Quando un paziente soddisfa tutti i criteri di laboratorio e clinici per una risposta completa, la somministrazione di MabCampath deve essere interrotta e il paziente deve essere controllato regolarmente. Se un paziente migliora (cioè ottiene una risposta parziale o la patologia rimane stabile) e poi raggiunge un plateau senza ulteriore miglioramento per 4 settimane o più, la somministrazione di

MabCampath deve essere interrotta e il paziente monitorato. La terapia deve essere interrotta in caso di progressione di malattia.

Farmaci concomitanti

Pretrattamento

Si consiglia di pretrattare i pazienti con steroidi orali o per endovena, un antistaminico e un analgesico appropriati, 30 – 60 minuti prima di ciascuna infusione di MabCampath durante l'aumento graduale della dose e successivamente secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.4).

Antibiotici profilattici

Antibiotici e farmaci antivirali devono essere somministrati abitualmente a tutti i pazienti nel corso della terapia e dopo la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Linee guida alla modificazione del dosaggio

Dato il meccanismo d'azione di MabCampath, non esistono modificazioni della dose raccomandate in caso di linfopenia grave.

In caso di grave infezione o grave tossicità ematologica, la somministrazione di MabCampath deve essere interrotta fino a risoluzione dell'evento. Si consiglia di interrompere la somministrazione di MabCampath nei pazienti la cui conta piastrinica scende a $< 25.000/\mu\text{l}$ o la cui conta assoluta dei neutrofili (ANC) scende a $< 250/\mu\text{l}$. La somministrazione di MabCampath può essere ripresa dopo la risoluzione dell'infezione o della tossicità. MabCampath deve essere sospeso permanentemente se insorge anemia autoimmune o trombocitopenia autoimmune. La seguente tabella delinea le procedure consigliate per la modificazione della dose in caso di tossicità ematologica durante la terapia:

<u>Valori ematologici</u>	<u>Modificazioni del dosaggio*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ e/o conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prima insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 30 mg quando ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ e conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{l}$
Seconda insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 10 mg quando ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ e conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Terza insorgenza:	Interrompere definitivamente la terapia con MabCampath.
Diminuzione $\geq 50\%$ del valore basale in pazienti che iniziano la terapia con una ANC basale $\leq 250/\mu\text{l}$ e/o una conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prima insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 30 mg una volta tornati ai valori basali.
Seconda insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 10 mg una volta tornati ai valori basali.
Terza insorgenza:	Interrompere definitivamente la terapia con

*Se l'intervallo fra le somministrazioni è ≥ 7 giorni, iniziare la terapia con MabCampath a 3 mg e aumentare il dosaggio a 10 mg e poi a 30 mg in base alla tollerabilità individuale.

Popolazioni speciali

Anziani (oltre 65 anni d'età)

Si devono seguire le stesse raccomandazioni indicate per gli adulti. I pazienti anziani devono essere controllati con attenzione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non sono stati condotti studi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MabCampath nei bambini di età inferiore ai 17 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

La soluzione MabCampath deve essere preparata in base alle istruzioni riportate al paragrafo 6.6. Tutte le dosi devono essere somministrate mediante infusione endovenosa nell'arco di 2 ore circa.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad alemtuzumab, a proteine di origine murina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti che presentano infezioni sistemiche attive
- Pazienti affetti da HIV
- Pazienti con altre neoplasie maligne attive
- Gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le reazioni avverse acute, che possono verificarsi durante l'iniziale incremento graduale della dose e che possono in alcuni casi essere dovute al rilascio di citochine, comprendono ipotensione, brividi/rigidità, febbre, respiro corto ed eruzioni cutanee. Ulteriori reazioni includono nausea, orticaria, vomito, affaticamento, dispnea, cefalea, prurito, diarrea e broncospasmo. La frequenza delle reazioni all'infusione è massima durante la prima settimana di terapia e diminuisce nella seconda o terza settimana di trattamento sia in pazienti trattati con MabCampath come terapia di prima linea sia in pazienti trattati precedentemente.

Se questi eventi sono di entità da moderata a grave, la somministrazione deve poi continuare alla stessa dose prima di ogni incremento, con un'appropriata premedicazione, finché ciascuna dose non sia ben tollerata. Se la terapia viene sospesa per oltre 7 giorni, la somministrazione di MabCampath deve essere ripresa con aumento graduale della dose.

Nei pazienti trattati con MabCampath si è verificata ipotensione transitoria. È necessario prestare cautela nel trattamento di pazienti affetti da cardiopatia ischemica, angina e/o in pazienti trattati con un farmaco antipertensivo. In questo gruppo di pazienti sono stati osservati infarto miocardico e arresto cardiaco in associazione con l'infusione di MabCampath.

La valutazione e il monitoraggio continuo della funzione cardiaca (ad es. ecocardiogramma, frequenza cardiaca e peso corporeo) devono essere considerati nei pazienti precedentemente trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

Si raccomanda di pretrattare i pazienti con steroidi orali o per endovena 30-60 minuti prima di ciascuna infusione di MabCampath a ogni successivo aumento di dose e come clinicamente indicato. Gli steroidi possono essere interrotti come opportuno quando è stato raggiunto l'incremento graduale della dose. Si può inoltre somministrare un antistaminico orale, ad es. 50 mg di difenidramina, e un analgesico, ad es. 500 mg di paracetamolo. Nel caso in cui persistano le reazioni acute all'infusione, il tempo d'infusione può essere esteso fino a un massimo di 8 ore dal momento della ricostituzione di MabCampath in soluzione per l'infusione.

Una grave deplezione di linfociti è tra gli effetti farmacologici previsti di MabCampath, e può essere prolungata. Le conte dei linfociti T CD4 e CD8 iniziano a salire dall'ottava-dodicesima settimana durante il trattamento e continuano a migliorare per diversi mesi dopo la sospensione della terapia. Nei pazienti che ricevono MabCampath come terapia di prima linea il tempo mediano per il recupero delle conte dei CD4+ a ≥ 200 cellule/ μ l è pari a 6 mesi post-trattamento. Tuttavia, a 2 mesi post-trattamento la mediana è pari a 183 cellule/ μ l. In pazienti riceventi MabCampath trattati precedentemente, il tempo mediano per raggiungere un livello di 200 cellule/ μ l è di 2 mesi dopo l'ultima infusione con MabCampath, ma possono essere necessari più di 12 mesi per avvicinarsi ai livelli di pretrattamento. Ciò può predisporre i pazienti a infezioni opportunistiche. Si consiglia vivamente di iniziare la profilassi antinfettiva (ad es., 1 compressa di trimetoprim/sulfametossazolo due volte al giorno, 3 volte alla settimana, o altra profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e un efficace agente orale anti-herpes, come famciclovir, 250 mg due volte al giorno) durante la terapia fino a quando la conta di CD4+ si è ristabilita a 200 cellule/ μ l o a livelli superiori e comunque per un periodo minimo di 2 mesi dopo il completamento della terapia con MabCampath.

Esiste un maggior rischio di complicazioni dovute a infezioni a seguito di trattamento con molteplici agenti chemioterapici o biologici.

Dato il potenziale di malattia da trapianto contro l'ospite associata alla trasfusione (TAGVHD), si raccomanda che i pazienti trattati con MabCampath ricevano prodotti ematici irradiati.

La viremia da citomegalovirus (CMV) asintomatica positiva nei test di laboratorio non deve essere necessariamente considerata un'infezione grave che richieda l'interruzione della terapia. Effettuare una valutazione clinica continua in caso di infezione da CMV sintomatica durante il trattamento con MabCampath e per almeno 2 mesi dopo il completamento del trattamento.

Neutropenia transitoria di grado 3° o 4° si verifica molto comunemente entro 5-8 settimane dall'inizio della terapia. Trombocitopenia transitoria di grado 3° o 4° si verifica molto comunemente durante le prime 2 settimane di terapia e inizia poi a migliorare nella maggior parte dei pazienti. Per questo motivo è indicato il monitoraggio ematologico dei pazienti. Se insorge una grave tossicità ematologica, il trattamento con MabCampath deve essere interrotto fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione della tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.2). MabCampath deve essere sospeso permanentemente se insorge anemia autoimmune o trombocitopenia autoimmune.

La conta ematica totale e la conta piastrinica devono essere effettuate a intervalli regolari durante la terapia con MabCampath e più spesso nei pazienti che sviluppano citopenie.

Non si consiglia il monitoraggio regolare e sistemico dell'espressione del CD52 come normale pratica clinica. Se però si considera la ripetizione del trattamento, può essere prudente confermare la presenza dell'espressione del CD52. I dati disponibili relativi ai pazienti trattati in prima linea con MabCampath non indicano perdita di espressione del CD52 intorno in occasione della progressione della malattia o del decesso.

I pazienti possono avere reazioni allergiche o d'ipersensibilità a MabCampath e agli anticorpi monoclonali murini o chimerici.

È necessario disporre di prodotti medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità ed essere pronti a istituire misure di emergenza nell'eventualità di una reazione durante l'infusione del

medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Donne e uomini potenzialmente fertili devono usare misure anticoncezionali opportune durante il trattamento e per 6 mesi dopo la terapia con MabCampath (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Non sono stati condotti studi per esaminare specificatamente l'effetto dell'età sulla distribuzione e tossicità di MabCampath. In generale, i pazienti più anziani (oltre i 65 anni d'età) tollerano la terapia citotossica meno bene dei soggetti giovani. Poiché la leucemia linfocitica cronica (LLC) si verifica comunemente nella fascia d'età più anziana, tali pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.2). Negli studi su pazienti in trattamento di prima linea e trattati precedentemente non sono state osservate differenze sostanziali nella sicurezza e nell'efficacia in relazione all'età, tuttavia i database sono di dimensioni limitate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene non siano stati effettuati studi di interazione con MabCampath, non esistono interazioni clinicamente significative conosciute di MabCampath con altri prodotti medicinali. Poiché MabCampath è una proteina ricombinante umanizzata, non si prevedono interazioni farmaco-farmaco mediate dal P450. Si consiglia tuttavia di non somministrare MabCampath entro 3 settimane dalla somministrazione di altri agenti chemioterapici.

Sebbene non esistano studi specifici, è sconsigliata la somministrazione di vaccini virali vivi per almeno 12 mesi dopo la fine della terapia con MabCampath. La capacità di indurre una risposta umorale primaria o anamnesticca a qualsiasi vaccino non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

MabCampath è controindicato durante la gravidanza. Dato che le IgG umane attraversano la barriera placentare, anche MabCampath potrebbe potenzialmente attraversarla e causare la deplezione dei linfociti B e T del feto. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale. Non si sa se MabCampath possa provocare danni al feto se somministrato a una donna durante la gravidanza.

Sia donne che uomini potenzialmente fertili devono usare misure anticoncezionali efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo la terapia con MabCampath (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non si sa se MabCampath venga escreto nel latte materno. Se si rende necessario il trattamento, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo la terapia con MabCampath.

Fertilità

Non si sono condotti studi su MabCampath riguardo a un suo eventuale impatto sulla fertilità. Non è noto se MabCampath possa incidere sulla capacità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si deve tuttavia usare cautela perché sono state riferite confusione e sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Le tabelle seguenti riportano le reazioni avverse in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici.

Viene utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una particolare reazione, i suoi sinonimi e le condizioni affini.

Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rare ($<1/10.000$). Non sono disponibili informazioni per eventi insorti con frequenze inferiori, a causa delle dimensioni della popolazione studiata, n=147 nel caso di pazienti in trattamento di prima linea e n=149 nel caso di pazienti trattati precedentemente.

Le reazioni avverse più frequenti, correlate alla somministrazione di MabCampath, sono: reazioni all'infusione (piressia, brividi, ipotensione, orticaria, nausea, rash, tachicardia, dispnea), citopenie (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infezioni (viremia da CMV, infezione da CMV, altre infezioni), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale) e sintomi neurologici (insonnia, ansia). Le reazioni avverse più frequenti sono: citopenie, reazioni all'infusione e immunosoppressioni/infezioni.

Effetti indesiderati in pazienti in trattamento di prima linea

I dati di sicurezza nei pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea sono basati sulle reazioni avverse osservate durante lo studio su 147 pazienti arruolati in uno studio randomizzato e controllato su MabCampath come agente in monoterapia somministrato per via endovenosa tre volte a settimana a una dose di 30 mg per un massimo di 12 settimane, incluso un periodo di aumento graduale della dose. Circa il 97% dei pazienti in trattamento di prima linea ha manifestato reazioni avverse; le reazioni riportate più comunemente in questi pazienti si sono verificate generalmente nella prima settimana di terapia.

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati osservati durante il trattamento o entro 30 giorni dopo la conclusione del trattamento con MabCampath sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Infezioni ed infestazioni	Viremia da citomegalovirus Infezione da citomegalovirus	Polmonite Bronchite Faringite Candidiasi orale	Sepsi Batteriemia da stafilococco Tubercolosi Broncopolmonite Herpes oftalmico Infezione da streptococco beta emolitico Candidiasi Candidiasi genitale Infezione delle vie urinarie Cistite Tinea corporis Nasofaringite Rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia febbrile Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Agranulocitosi Linfopenia Linfoadenopatia Epistassi
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica Ipersensibilità

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo ponderale	Sindrome da lisi tumorale Iperglicemia Calo delle proteine totali Anoressia
Disturbi psichiatrici		Ansia	
Patologie del sistema nervoso		Sincope Capogiri Tremore Parestesia Ipoestesia Cefalea	Vertigini
Patologie dell'occhio			Congiuntivite
Patologie cardiache		Cianosi Bradicardia Tachicardia Tachicardia sinusale	Arresto cardiaco Infarto miocardico Angina pectoris Fibrillazione atriale Aritmia sopraventricolare Bradicardia sinusale Extrasistoli sopraventricolari
Patologie vascolari	Ipotensione	Ipertensione	Ipotensione ortostatica Vampate di calore Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo Dispnea	Ipossia Effusione pleurica Disfonia Rinorrea
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Dolore addominale	Ileo Fastidio a livello orale Fastidio allo stomaco Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Rash	Dermatite allergica Prurito Iperidrosi Eritema	Rash pruriginoso Rash maculare Rash erimatoso Dermatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Dolore muscoloscheletrico Mal di schiena	Dolore osseo Artralgia Dolore toracico muscoloscheletrico Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie			Riduzione del flusso urinario Disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre Brividi	Affaticamento Astenia	Infiammazione della mucosa Eritema al sito di infusione Edema localizzato Edema al sito di infusione Malessere

Sono state riportate reazioni acute all'infusione comprendenti febbre, brividi, nausea, vomito, ipotensione, affaticamento, rash, orticaria, dispnea, cefalea, prurito e diarrea. La maggioranza di queste reazioni ha una gravità da lieve a moderata. Reazioni acute all'infusione si hanno solitamente nella prima settimana di trattamento, dopodichè diminuiscono sostanzialmente. Reazioni all'infusione di grado 3 o 4 sono non comuni dopo la prima settimana di terapia.

Effetti indesiderati nei pazienti trattati precedentemente

I dati di sicurezza nei pazienti con B-CLL trattati precedentemente sono basati su 149 pazienti arruolati in studi a braccio singolo su MabCampath (Studi 1, 2, e 3). Ci si aspetta che più dell'80% dei pazienti trattati precedentemente manifestino reazioni avverse; le reazioni più comunemente riportate si manifestano durante la prima settimana di trattamento.

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Medicinale non più autorizzato

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Infezioni ed infestazioni	Sepsi Polmonite Herpes simplex	Infezione da citomegalovirus Infezione da Pneumocystis jirovecii Polmonite Infezione micotica Candidiasi Herpes zoster Ascesso Infezione delle vie urinarie Sinusite Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Faringite Infezione	Infezione batterica Infezione virale Dermatite micotica Laringite Rinite Onicomicosi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Patologia tipo linfoma
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia Trombocitopenia Anemia	Neutropenia febbrile Pancitopenia Leucopenia Linfopenia Porpora	Aplasia del midollo osseo Coagulazione intravascolare disseminata Anemia emolitica, Aptoglobina ridotta Depressione del midollo osseo Epistassi Sanguinamento gengivale Anormalità dei test ematologici
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche Gravi reazioni anafilattiche e altre reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Iponatremia Ipocalcemia Calo ponderale Disidratazione Sete	Ipocaliemia Aggravamento del diabete mellito
Disturbi psichiatrici		Confusione Ansia Depressione Sonnolenza Insonnia	Depersonalizzazione Turbe della personalità Pensiero anormale Impotenza Nervosismo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini Capogiri Tremore Parestesia Ipoestesia Ipercinesia Perdita del gusto	Sincope Andatura anormale Distonia Iperestesia Neuropatia Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	Endoftalmite
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Sordità Tinnito
Patologie cardiache		Palpitazioni Tachicardia	Arresto cardiaco Infarto miocardico Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare Aritmia Bradicardia ECG anormale
Patologie vascolari	Ipotensione	Iperensione Vasospasmo Vampate	Ischemia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Ipossia Emottisi Broncospasmo Tosse	Stridore Tensione della gola Infiltrazione polmonare Versamento pleurico Riduzione dei rumori respiratori Alterazione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Diarrea	Emorragia gastrointestinale Stomatite ulcerativa Stomatite Dolore addominale Dispepsia Stipsi Flatulenza	Gastroenterite Ulcerazione della lingua Gengivite Singhiozzo Eruttazione Bocca secca
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Orticaria Rash Iperidrosi	Eruzione bollosa Rash eritematoso	Rash maculopapuloso Alterazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia Dolore scheletrico Mal di schiena	Dolore degli arti inferiori Ipertonìa

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Patologie renali e urinarie			Ematuria Incontinenza urinaria Riduzione del flusso urinario Poliuria Alterazione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi Febbre Affaticamento	Dolore toracico Sintomi simil-influenzali Mucosite Edema della bocca Edema Astenia Malessere Sensazione di cambio di temperatura Reazione al sito di infusione Dolore	Edema polmonare Edema periferico Edema periorbitale Ulcerazione della mucosa Livido al sito di infusione Dermatite al sito di infusione Dolore al sito di infusione

Effetti indesiderati osservati durante la sorveglianza post-marketing

Reazioni all'infusione: sono state osservate reazioni gravi e talvolta fatali, inclusi broncospasmo, ipossia, sincope, infiltrati polmonari, sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS), arresto respiratorio, infarto miocardico, aritmia, scompenso cardiaco acuto e arresto cardiaco. In seguito alla somministrazione di MabCampath sono stati riportati casi di gravi reazioni anafilattiche e altre reazioni di ipersensibilità, compresi shock anafilattico e angioedema. Questi sintomi possono essere migliorati o evitati con l'utilizzo della premedicazione e dell'incremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni e infestazioni: si sono verificate gravi, e talvolta fatali, infezioni virali (ad es. adenovirus, parainfluenza, epatite B, leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)), batteriche (incluse tubercolosi e micobatteriosi atipica, nocardiosi), protozoarie (ad es. *Toxoplasma gondii*) e micotiche (ad es. mucormicosi rinocerebrale), incluse quelle dovute a riattivazione di infezioni latenti, durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio. La terapia profilattica antinfettiva consigliata sembra essere efficace nel ridurre il rischio di infezioni di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e di herpes (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati disordini linfoproliferativi, in alcuni casi fatali, associati all'EBV.

Patologie del sistema emolinfopoietico: sono state riportate gravi reazioni emorragiche.

Disturbi del sistema immunitario: sono stati riportati gravi, e talvolta fatali, fenomeni autoimmuni, inclusi anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica, sindrome di Guillain Barré e la sua forma cronica, poliradiculoneuropatia cronica infiammatoria demielinizante. E' stato anche osservato un esito positivo per il test di Coombs. E' stata inoltre riportata malattia fatale da trapianto contro l'ospite associata alla trasfusione (TAGVHD).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale con esito fatale.

Patologie del sistema nervoso: è stata segnalata l'emorragia intracranica con esito fatale in pazienti con trombocitopenia.

Patologie cardiache: Scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia e ridotta frazione di eiezione sono stati riportati nei pazienti già trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

4.9 Sovradosaggio

I pazienti hanno ricevuto singole dosi ripetute fino a una dose massima di 240 mg di MabCampath. La frequenza degli eventi avversi di grado 3° o 4°, come febbre, ipotensione e anemia, potrebbe essere più alta in questi pazienti. Non esiste un antidoto specifico per MabCampath. Il trattamento comprende la sospensione della somministrazione di MabCampath e la terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC04.

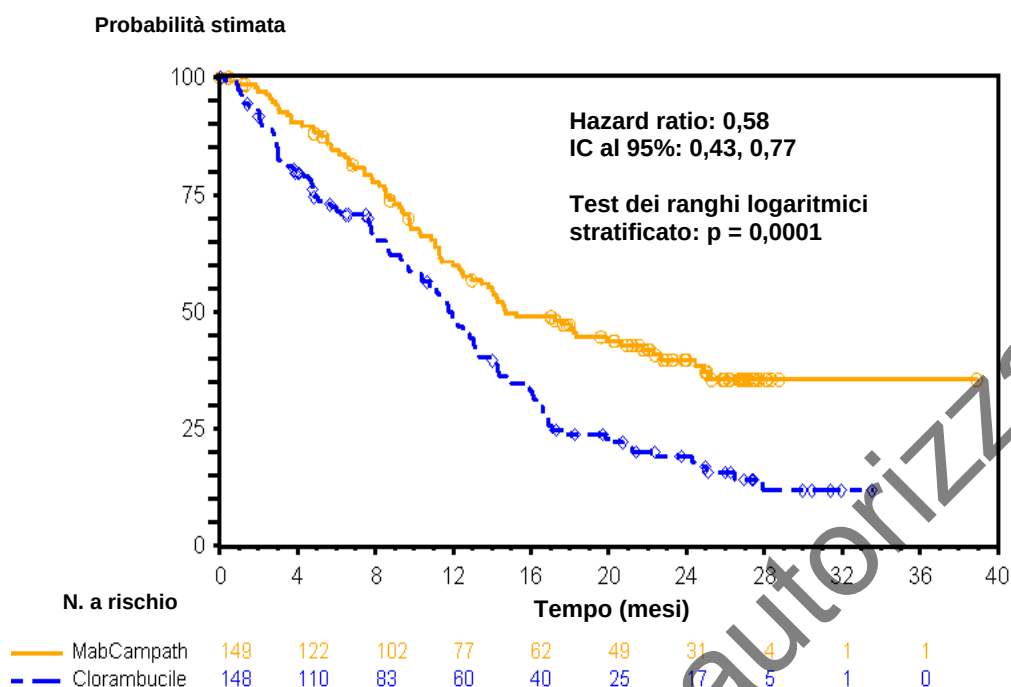
L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1 kappa ottenuto con tecniche di ingegneria genetica specifico per una glicoproteina (CD52) di 21-28 kD della superficie cellulare del linfocita espresso principalmente sulla superficie di linfociti B e T normali e maligni del sangue periferico. L'alemtuzumab viene generato tramite l'inserimento, in una molecola di immunoglobulina umana di tipo IgG1, di sei regioni che determinano la complementarità, provenienti da un anticorpo monoclonale di ratto di tipo IgG2.

L'alemtuzumab causa la lisi dei linfociti legandosi al CD52, un antigene non modulato altamente espresso, presente essenzialmente sulla superficie di tutti i linfociti B e T, oltre che dei monociti, timociti e macrofagi. L'anticorpo media la lisi dei linfociti tramite la fissazione del complemento e la citotossicità cellulare mediata anticorpo-dipendente. L'antigene è stato trovato su una piccola percentuale (< 5%) di granulociti, ma non su eritrociti o piastrine. Non risulta che l'alemtuzumab danneggi le cellule staminali ematopoietiche né le cellule progenitrici.

Pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea

La sicurezza e l'efficacia di MabCampath sono state valutate in uno studio di Fase 3, in aperto, randomizzato e comparativo su pazienti in terapia di prima linea (precedentemente non trattati) con B-CLL di stadio Rai I-IV richiedenti trattamento (Studio 4). MabCampath si è rivelato superiore rispetto al clorambucile, come dimostrato dall'endpoint primario sopravvivenza senza progressione (PFS) (vedere la Figura 1).

Figura 1: Sopravvivenza senza progressione nello studio del trattamento di prima linea (per gruppo di trattamento)



Gli obiettivi secondari comprendevano i tassi di risposta completa (CR) e di risposta complessiva (CR o risposta parziale) usando i criteri NCIWG del 1996, la durata della risposta, il tempo al trattamento alternativo e la sicurezza dei due bracci di trattamento.

Riepilogo della popolazione dei pazienti in trattamento di prima linea e degli esiti clinici

	Esame indipendente del tasso e della durata della risposta		
	MabCampath n=149	Clorambucile n=148	Valore P
Età mediana (anni)	59	60	Non pertinente
Malattia di stadio Rai III/IV	33,6%	33,1%	Non pertinente
Tasso risposta complessiva	83,2%	55,4%	<0,0001*
Risposta completa	24,2%	2,0%	<0,0001*
Malattia minima residua (MRD) negativa****	7,4%	0,0%	0,0008*
Risposta parziale	59,1%	53,4%	Non pertinente
Durata della risposta**, CR o PR (mesi)	N=124 16,2	N=82 12,7	Non pertinente
Mediana di K-M (intervallo di confidenza al 95%)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Tempo al trattamento alternativo (mesi)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
Mediana di K-M (intervallo di confidenza al 95%)			

*Test dei chi quadrato di Pearson o test esatto

** Durata della risposta migliore

***Test dei ranghi logaritmici stratificato per gruppo Rai (stadio I-II vs. III-IV)

****per flusso a 4 colori

Analisi citogenetiche nei pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea:

È sempre più riconosciuto che il profilo citogenetico della B-CLL rappresenta un'informazione prognostica importante, che può predire la risposta ad alcune terapie. Tra i pazienti in trattamento di prima linea (n=282) dello Studio 4 per i quali erano disponibili dati citogenetici basali (FISH), si osservavano aberrazioni cromosomiche nell'82%, mentre nel 18% dei pazienti è stato evidenziato un cariotipo normale. Le aberrazioni cromosomiche sono state classificate mediante il modello gerarchico di Döhner. Nei pazienti di prima linea trattati con MabCampath o clorambucile vi erano 21 pazienti con delezione 17p, 54 pazienti con delezione 11q, 34 pazienti con trisomia 12, 51 pazienti con cariotipo normale e 67 pazienti con sola delezione 13q.

Il tasso di risposta complessiva (ORR) era superiore in pazienti con qualsiasi delezione 11q (87% vs. 29%; $p<0,0001$) o sola delezione 13q (91% vs. 62%; $p=0,0087$) trattati con MabCampath rispetto al clorambucile. Si è osservata una tendenza a un miglior ORR in pazienti con delezione 17p trattati con MabCampath (64% vs. 20%; $p=0,0805$). La remissione completa era anch'essa superiore nei pazienti con sola delezione 13q trattati con MabCampath (27% vs. 0%; $p=0,0009$). La sopravvivenza senza progressione (PFS) mediana era superiore nei pazienti con sola delezione 13q trattati con MabCampath (24,4 vs. 13,0 mesi; $p=0,0170$ stratificato per stadio Rai). Si è osservata una tendenza verso una migliore PFS in pazienti con delezione 17p, trisomia 12 e cariotipo normale, che non ha raggiunto la significatività a causa delle ridotte dimensioni del campione.

Valutazione del CMV mediante PCR:

Nello studio randomizzato e controllato su pazienti in trattamento di prima linea (Studio 4), i pazienti nel braccio di trattamento con MabCampath venivano sottoposti settimanalmente a test per evidenziare la presenza di citomegalovirus (CMV) mediante saggio PCR (*polymerase chain reaction*), dall'inizio fino al completamento della terapia e ogni 2 settimane per i primi 2 mesi dopo la terapia. In questo studio è stata riferita positività nella PCR per CMV asintomatica in 77/147 (52,4%) pazienti trattati con MabCampath; è stata riportata infezione da CMV sintomatica meno comunemente, in 23/147 pazienti trattati con MabCampath (16%). Nel braccio di trattamento con MabCampath 36/77 (46,8%) pazienti con PCR positiva per CMV asintomatica hanno ricevuto terapia antivirale e 47/77 (61%) di questi pazienti hanno interrotto la terapia con MabCampath. La presenza di PCR positiva per CMV asintomatica o di infezione da CMV positiva alla PCR sintomatica durante il trattamento con MabCampath non ha dimostrato alcun impatto misurabile sulla sopravvivenza senza progressione (PFS).

Pazienti con B-CLL trattati precedentemente:

La determinazione dell'efficacia di MabCampath è basata sulla risposta complessiva e sui tassi di sopravvivenza. I dati disponibili forniti da tre studi non controllati sulla leucemia linfocitica cronica dei linfociti B (B-CLL) sono riassunti nella seguente tabella:

Parametri di efficacia	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Numero di pazienti	93	32	24
Gruppo diagnostico	Pazienti con B-CLL che hanno ricevuto un agente alchilante e che non hanno risposto al trattamento con la fludarabina	Pazienti con B-CLL che non hanno risposto o hanno avuto una ricaduta dopo il trattamento con la chemioterapia convenzionale	Pazienti con B-CLL (più uno con leucemia prolinfocitica - PLL) che non hanno risposto o hanno avuto una ricaduta dopo il trattamento con la fludarabina
Età media (anni)	66	57	62
Caratteristiche della patologia (%)			

Parametri di efficacia	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Stadio Rai III/IV	76	72	71
Sintomi B	42	31	21
Terapie precedenti (%):			
Agenti alchilanti	100	100	92
Fludarabina	100	34	100
Numero di regimi precedenti (range)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regime posologico iniziale	Incremento graduale da 3 a 10 a 30 mg	Incremento graduale da 10 a 30 mg	Incremento graduale da 10 a 30 mg
Regime posologico finale	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana
Tasso risposta complessivo (%)	33	21	29
(95% Intervallo di confidenza)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Risposta completa	2	0	0
Risposta parziale	31	21	29
Durata mediana di risposta (mesi)	7	7	11
(95% Intervallo di confidenza)	(5 - 8)	(5 - 23)	(6 - 19)
Tempo mediano alla risposta (mesi)	2	4	4
(95% Intervallo di confidenza)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Sopravvivenza senza progressione (mesi)	4	5	7
(95% Intervallo di confidenza)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Sopravvivenza (mesi):			
(95% Intervallo di confidenza)			
Tutti i pazienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pazienti responder	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = non raggiunto

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica è stata caratterizzata in pazienti con leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-CLL) in cui è fallita la terapia precedente con gli analoghi della purina, mai trattati con MabCampath. MabCampath è stato somministrato in infusione endovenosa di 2 ore, secondo il programma posologico consigliato, partendo da 3 mg e salendo a 30 mg, 3 volte la settimana, fino a un massimo di 12 settimane. La farmacocinetica di MabCampath ha seguito un modello bicompartimentale e ha evidenziato una cinetica di eliminazione non lineare. Dopo l'ultima dose di 30 mg, il volume mediano di distribuzione in condizioni di equilibrio dinamico è risultato di 0,15 l/kg (intervallo: 0,1-0,4 l/kg), che indica che la distribuzione era primariamente agli spazi del fluido extracellulare e del plasma. L'eliminazione sistemica è stata ridotta con la somministrazione ripetuta a causa della minore eliminazione mediata dai recettori (ovvero la perdita dei recettori CD52 nella periferia). Con la somministrazione ripetuta e il conseguente accumulo della concentrazione plasmatica, il tasso di eliminazione è risultato vicino alla cinetica di ordine zero. Come tale l'emivita è risultata di 8 ore (intervallo: 2-32 ore) dopo la prima dose di 30 mg e di 6 giorni (intervallo: 1-14 giorni) dopo l'ultima dose di 30 mg. Le concentrazioni in condizioni di equilibrio dinamico sono state raggiunte dopo 6 settimane di somministrazione. Non sono state osservate differenze apparenti nella farmacocinetica fra maschi e femmine, né sono stati osservati effetti apparenti dovuti all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La valutazione preclinica di alemtuzumab negli animali è stata limitata alle scimmie cynomolgus a causa della mancanza di espressione dell'antigene CD52 nelle specie non appartenenti ai primati.

In questa specie la linfocitopenia è stato l'effetto più comune correlato al trattamento. Un leggero effetto cumulativo sul livello di deplezione linfocitaria è stato osservato in studi con somministrazione di dose ripetuta rispetto agli studi con somministrazione di singola dose. La deplezione linfocitaria è risultata rapidamente reversibile dopo la cessazione della somministrazione. Neutropenia reversibile è stata osservata a seguito di somministrazioni giornaliere per via endovenosa o sottocutanea per 30 giorni, ma non dopo dosi singole o ripetute per 14 giorni. I risultati istopatologici ottenuti dai campioni di midollo osseo non hanno indotto cambiamenti considerevoli attribuibili al trattamento. Dosi endovenose singole di 10 e 30 mg/kg hanno prodotto ipotensione da moderata a grave in funzione del trattamento, accompagnata da una leggera tachicardia.

È stato osservato un legame di MabCampath tra la sua porzione Fab (frammento antigen binding) e i tessuti linfoidi e i fagociti mononucleati. Un legame significativo è stato inoltre osservato a livello dell'apparato riproduttivo maschile (epididimo, sperma, vescicola seminale) e a livello della pelle.

Non sono emerse altre informazioni di rilevanza clinica nei suddetti studi di tossicità.

Nessuno studio a breve o lungo termine è stato condotto con MabCampath per valutare il potenziale carcinogeno e mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato
Polisorbato 80
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio cloruro
Sodio fosfato dibasico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non esistono incompatibilità conosciute con altri prodotti medicinali. Tuttavia, non devono essere aggiunti altri prodotti medicinali all'infusione di MabCampath né infonderli in simultanea attraverso la stessa via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Fiala non aperta: 3 anni.

Soluzione ricostituita: MabCampath non contiene conservanti antimicrobici. MabCampath deve essere usato entro 8 ore dopo la diluizione. Le soluzioni possono essere conservate a 15°C-30°C o refrigerate. Questo può essere accettato soltanto se la preparazione della soluzione avviene in condizioni strettamente asettiche e la soluzione è protetta dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro chiaro tipo I, contenente 3 ml di concentrato.
Dimensioni della confezione: scatola con 3 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto della fiala deve essere controllato prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Se sono presenti particelle o il concentrato è colorato, la fiala non deve essere usata.

MabCampath non contiene conservanti antimicrobici; si consiglia quindi di preparare MabCampath per infusione endovenosa utilizzando tecniche asettiche, di somministrare la soluzione diluita per l'infusione entro 8 ore dalla preparazione e di proteggerla dalla luce. La quantità richiesta del contenuto della fiala deve essere aggiunta, per mezzo di un filtro sterile da 5 µm a struttura non fibrosa a basso adsorbimento di proteine, a 100 ml di soluzione di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio (5%). La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione. E' necessario fare attenzione nell'assicurare la sterilità della soluzione preparata, soprattutto in quanto non contiene conservanti.

Altri prodotti medicinali non dovrebbero essere aggiunti alla soluzione per l'infusione di MabCampath né infusi simultaneamente attraverso la stessa via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).

Usare cautela nella manipolazione e preparazione della soluzione di MabCampath. È consigliato l'uso di guanti di lattice e di occhiali di sicurezza per evitare l'esposizione in caso di rottura della fiala o di altra dispersione accidentale. Le donne incinte o che cercano di diventarlo non devono manipolare MabCampath.

Le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento devono essere osservate. Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere smaltito tramite incenerimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/193/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/07/2001
Data dell'ultimo rinnovo: 10/07/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MabCampath 30 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 30 mg di alemtuzumab

Ciascun flaconcino contiene 30 mg di alemtuzumab.

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti IgG1 kappa ottenuto con tecniche di ingegneria genetica specifico per una glicoproteina (CD52) di 21-28 kD della superficie cellulare del linfocita. L'anticorpo viene prodotto in una sospensione di cellule di mammifero (ovaio del criceto cinese) in un terreno di coltura.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Concentrato da incolore a leggermente giallo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MabCampath è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-LLC) per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MabCampath deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della terapia oncologica.

Posologia

Durante la prima settimana di trattamento, MabCampath deve essere somministrato in dosi crescenti: 3 mg il 1° giorno, 10 mg il 2° giorno e 30 mg il 3° giorno, presumendo che ciascuna dose sia ben tollerata. Successivamente la dose giornaliera consigliata è di 30 mg, somministrati 3 volte alla settimana a giorni alterni fino a un massimo di 12 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti, l'incremento graduale della dose a 30 mg può essere effettuato in 3-7 giorni. Se però insorgono reazioni avverse acute da moderate a gravi, come ipotensione, rigidità, febbre, respiro corto, brividi, eruzioni cutanee e broncospasmo (alcune delle quali possono essere dovute al rilascio di citochine) alla dose di 3 mg o di 10 mg, quelle dosi devono essere ripetute giornalmente finché non siano ben tollerate prima di provare a passare alla dose successiva (vedere paragrafo 4.4).

La durata mediana della terapia è stata di 11,7 settimane per i pazienti in trattamento di prima linea e 9,0 settimane per i pazienti trattati precedentemente.

Quando un paziente soddisfa tutti i criteri di laboratorio e clinici per una risposta completa, la somministrazione di MabCampath deve essere interrotta e il paziente deve essere controllato regolarmente. Se un paziente migliora (cioè ottiene una risposta parziale o la patologia rimane stabile) e poi raggiunge un plateau senza ulteriore miglioramento per 4 settimane o più, la somministrazione di

MabCampath deve essere interrotta e il paziente monitorato. La terapia deve essere interrotta in caso di progressione di malattia.

Prodotti medicinali concomitanti

Pretrattamento

Si consiglia di pretrattare i pazienti con steroidi orali o per endovena, un antistaminico e un analgesico appropriati, 30 – 60 minuti prima di ciascuna infusione di MabCampath durante l'aumento graduale della dose e successivamente secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.4).

Antibiotici profilattici

Antibiotici e farmaci antivirali devono essere somministrati abitualmente a tutti i pazienti nel corso della terapia e dopo la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Linee guida alla modificazione del dosaggio

Dato il meccanismo d'azione di MabCampath, non esistono modificazioni della dose raccomandate in caso di linfopenia grave.

In caso di grave infezione o grave tossicità ematologica, la somministrazione di MabCampath deve essere interrotta fino a risoluzione dell'evento. Si consiglia di interrompere la somministrazione di MabCampath nei pazienti la cui conta piastrinica scende a $< 25.000/\mu\text{l}$ o la cui conta assoluta dei neutrofili (ANC) scende a $< 250/\mu\text{l}$. La somministrazione di MabCampath può essere ripresa dopo la risoluzione dell'infezione o della tossicità. MabCampath deve essere sospeso permanentemente se insorge anemia autoimmune o trombocitopenia autoimmune. La seguente tabella delinea le procedure consigliate per la modificazione della dose in caso di tossicità ematologica durante la terapia:

<u>Valori ematologici</u>	<u>Modificazioni del dosaggio*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ e/o conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prima insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 30 mg quando ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ e conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Seconda insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 10 mg quando ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ e conta piastrinica $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Terza insorgenza:	Interrompere definitivamente la terapia con MabCampath.
Diminuzione $\geq 50\%$ del valore basale in pazienti che iniziano la terapia con una ANC basale $\leq 250/\mu\text{l}$ e/o una conta piastrinica $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prima insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 30 mg una volta tornati ai valori basali.
Seconda insorgenza:	Sospendere la terapia con MabCampath. Riprendere la somministrazione di MabCampath a 10 mg una volta tornati ai valori basali.
Terza insorgenza:	Interrompere definitivamente la terapia con

*Se l'intervallo fra le somministrazioni è ≥ 7 giorni, iniziare la terapia con MabCampath a 3 mg e aumentare il dosaggio a 10 mg e poi a 30 mg in base alla tollerabilità individuale.

Popolazioni speciali

Anziani (oltre 65 anni d'età)

Si devono seguire le stesse raccomandazioni indicate per gli adulti. I pazienti anziani devono essere controllati con attenzione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non sono stati condotti studi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MabCampath nei bambini di età inferiore ai 17 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

La soluzione MabCampath deve essere preparata in base alle istruzioni riportate al paragrafo 6.6. Tutte le dosi devono essere somministrate mediante infusione endovenosa nell'arco di 2 ore circa.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad alemtuzumab, a proteine di origine murina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti che presentano infezioni sistemiche attive
- Pazienti affetti da HIV
- Pazienti con altre neoplasie maligne attive
- Gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le reazioni avverse acute, che possono verificarsi durante l'iniziale incremento graduale della dose e che possono in alcuni casi essere dovute al rilascio di citochine, comprendono ipotensione, brividi/rigidità, febbre, respiro corto ed eruzioni cutanee. Ulteriori reazioni includono nausea, orticaria, vomito, affaticamento, dispnea, cefalea, prurito, diarrea e broncospasmo. La frequenza delle reazioni all'infusione è massima durante la prima settimana di terapia e diminuisce nella seconda o terza settimana di trattamento sia in pazienti trattati con MabCampath come terapia di prima linea sia in pazienti trattati precedentemente.

Se questi eventi sono di entità da moderata a grave, la somministrazione deve poi continuare alla stessa dose prima di ogni incremento, con un'appropriata premedicazione, finché ciascuna dose non sia ben tollerata. Se la terapia viene sospesa per oltre 7 giorni, la somministrazione di MabCampath deve essere ripresa con aumento graduale della dose.

Nei pazienti trattati con MabCampath si è verificata ipotensione transitoria. È necessario prestare cautela nel trattamento di pazienti affetti da cardiopatia ischemica, angina e/o in pazienti trattati con un farmaco antipertensivo. In questo gruppo di pazienti sono stati osservati infarto miocardico e arresto cardiaco in associazione con l'infusione di MabCampath.

La valutazione e il monitoraggio continuo della funzione cardiaca (ad es. ecocardiogramma, frequenza cardiaca e peso corporeo) devono essere considerati nei pazienti precedentemente trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

Si raccomanda di pretrattare i pazienti con steroidi orali o per endovena 30 - 60 minuti prima di ciascuna infusione di MabCampath a ogni successivo aumento di dose e come clinicamente indicato. Gli steroidi possono essere interrotti come opportuno quando è stato raggiunto l'incremento graduale della dose. Si può inoltre somministrare un antistaminico orale, ad es. 50 mg di difenidramina, e un analgesico, ad es. 500 mg di paracetamolo. Nel caso in cui persistano le reazioni acute all'infusione, il tempo d'infusione può essere esteso fino a un massimo di 8 ore dal momento della ricostituzione di MabCampath in soluzione per l'infusione.

Una grave deplezione di linfociti è tra gli effetti farmacologici previsti di MabCampath, e può essere prolungata. Le conte dei linfociti T CD4 e CD8 iniziano a salire dall'ottava-dodicesima settimana durante il trattamento e continuano a migliorare per diversi mesi dopo la sospensione della terapia. Nei pazienti che ricevono MabCampath come terapia di prima linea il tempo mediano per il recupero delle conte dei CD4+ a ≥ 200 cellule/ μ l è pari a 6 mesi post-trattamento. Tuttavia, a 2 mesi post-trattamento la mediana è pari a 183 cellule/ μ l. In pazienti riceventi MabCampath trattati precedentemente, il tempo mediano per raggiungere un livello di 200 cellule/ μ l è di 2 mesi dopo l'ultima infusione con MabCampath, ma possono essere necessari più di 12 mesi per avvicinarsi ai livelli di pretrattamento. Ciò può predisporre i pazienti a infezioni opportunistiche. Si consiglia vivamente di iniziare la profilassi antinfettiva (ad es., 1 compressa di trimetoprim/sulfametoxazolo due volte al giorno, 3 volte alla settimana, o altra profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e un efficace agente orale anti-herpes, come famciclovir, 250 mg due volte al giorno) durante la terapia fino a quando la conta di CD4+ si è ristabilita a 200 cellule/ μ l o a livelli superiori e comunque per un periodo minimo di 2 mesi dopo il completamento della terapia con MabCampath.

Esiste un maggior rischio di complicazioni legate a eventuali infezioni a seguito di trattamento con molteplici agenti chemioterapici o biologici.

Dato il potenziale di malattia da trapianto contro l'ospite associata alla trasfusione (TAGVHD), si raccomanda che i pazienti trattati con MabCampath ricevano prodotti ematici irradiati.

La viremia da citomegalovirus (CMV) asintomatica positiva nei test di laboratorio non deve essere necessariamente considerata un'infezione grave che richieda l'interruzione della terapia. Effettuare una valutazione clinica continua in caso di infezione da CMV sintomatica durante il trattamento con MabCampath e per almeno 2 mesi dopo il completamento del trattamento.

Neutropenia transitoria di grado 3° o 4° si verifica molto comunemente entro 5-8 settimane dall'inizio della terapia. Trombocitopenia transitoria di grado 3° o 4° si verifica molto comunemente durante le prime 2 settimane di terapia e inizia poi a migliorare nella maggior parte dei pazienti. Per questo motivo è indicato il monitoraggio ematologico dei pazienti. Se insorge una grave tossicità ematologica, il trattamento con MabCampath deve essere interrotto fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione della tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.2). MabCampath deve essere sospeso permanentemente se insorge anemia autoimmune o trombocitopenia autoimmune.

La conta ematica totale e la conta piastrinica devono essere effettuate a intervalli regolari durante la terapia con MabCampath e più spesso nei pazienti che sviluppano citopenie.

Non si consiglia il monitoraggio regolare e sistemico dell'espressione del CD52 come normale pratica clinica. Se però si considera la ripetizione del trattamento, può essere prudente confermare la presenza dell'espressione del CD52. I dati disponibili relativi ai pazienti trattati in prima linea con MabCampath non indicano perdita di espressione del CD52 in occasione della progressione della malattia o del decesso.

I pazienti possono avere reazioni allergiche o d'ipersensibilità a MabCampath e agli anticorpi monoclonali murinici o chimerici.

È necessario disporre di prodotti medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità ed essere pronti a istituire misure di emergenza nell'eventualità di una reazione durante l'infusione del

medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Donne e uomini potenzialmente fertili devono usare misure anticoncezionali opportune durante il trattamento e per 6 mesi dopo la terapia con MabCampath (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Non sono stati condotti studi per esaminare specificatamente l'effetto dell'età sulla distribuzione e tossicità di MabCampath. In generale, i pazienti più anziani (oltre i 65 anni d'età) tollerano la terapia citotossica meno bene dei soggetti giovani. Poiché la leucemia linfocitica cronica (LLC) si verifica comunemente nella fascia d'età più anziana, tali pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.2). Negli studi su pazienti in trattamento di prima linea e trattati precedentemente non sono state osservate differenze sostanziali nella sicurezza e nell'efficacia in relazione all'età, tuttavia i database sono di dimensioni limitate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene non siano stati effettuati studi di interazione con MabCampath, non esistono interazioni clinicamente significative conosciute di MabCampath con altri prodotti medicinali. Poiché MabCampath è una proteina ricombinante umanizzata, non si prevedono interazioni farmaco-farmaco mediate dal P450. Si consiglia tuttavia di non somministrare MabCampath entro 3 settimane dalla somministrazione di altri agenti chemioterapici.

Sebbene non esistano studi specifici, è sconsigliata la somministrazione di vaccini virali vivi per almeno 12 mesi dopo la fine della terapia con MabCampath. La capacità di indurre una risposta umorale primaria o anamnesticca a qualsiasi vaccino non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

MabCampath è controindicato durante la gravidanza. Dato che le IgG umane attraversano la barriera placentare, anche MabCampath potrebbe potenzialmente attraversarla e causare la deplezione dei linfociti B e T del feto. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale. Non si sa se MabCampath possa provocare danni al feto se somministrato a una donna durante la gravidanza.

Sia donne che uomini potenzialmente fertili devono usare misure anticoncezionali efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo la terapia con MabCampath (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non si sa se MabCampath venga escreto nel latte materno. Se si rende necessario il trattamento, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo la terapia con MabCampath.

Fertilità

Non si sono condotti studi su MabCampath riguardo a un suo eventuale impatto sulla fertilità. Non è noto se MabCampath possa incidere sulla capacità riproduttiva umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si deve tuttavia usare cautela perché sono state riferite confusione e sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Le tabelle seguenti riportano le reazioni avverse in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono basate sui dati ottenuti negli studi clinici.

Viene utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una particolare reazione, i suoi sinonimi e le condizioni affini.

Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto rare ($<1/10.000$). Non sono disponibili informazioni per eventi insorti con frequenze inferiori, a causa delle dimensioni della popolazione studiata, n=147 nel caso di pazienti in trattamento di prima linea e n=149 nel caso di pazienti trattati precedentemente.

Le reazioni avverse più frequenti, correlate alla somministrazione di MabCampath, sono: reazioni all'infusione (piressia, brividi, ipotensione, orticaria, nausea, rash, tachicardia, dispnea), citopenie (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia), infezioni (viremia da CMV, infezione da CMV, altre infezioni), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale) e sintomi neurologici (insonnia, ansia). Le reazioni avverse più frequenti sono: citopenie, reazioni all'infusione e immunosoppressioni/infezioni.

Effetti indesiderati in pazienti in trattamento di prima linea

I dati di sicurezza nei pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea sono basati sulle reazioni avverse osservate durante lo studio su 147 pazienti arruolati in uno studio randomizzato e controllato su MabCampath come agente in monoterapia somministrato per via endovenosa tre volte a settimana a una dose di 30 mg per un massimo di 12 settimane, incluso un periodo di aumento graduale della dose. Circa il 97% dei pazienti in trattamento di prima linea ha manifestato reazioni avverse; le reazioni riportate più comunemente in questi pazienti si sono verificate generalmente nella prima settimana di terapia.

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati osservati durante il trattamento o entro 30 giorni dopo la conclusione del trattamento con MabCampath sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Infezioni ed infestazioni	Viremia da citomegalovirus Infezione da citomegalovirus	Polmonite Bronchite Faringite Candidiasi orale	Sepsi Batteriemia da stafilococco Tubercolosi Broncopolmonite Herpes oftalmico Infezione da streptococco beta emolitico Candidiasi Candidiasi genitale Infezione delle vie urinarie Cistite Tinea corporis Nasofaringite Rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia febbrile Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Agranulocitosi Linfopenia Linfoadenopatia Epistassi
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica Ipersensibilità

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo ponderale	Sindrome da lisi tumorale Iperglicemia Calo delle proteine totali Anoressia
Disturbi psichiatrici		Ansia	
Patologie del sistema nervoso		Sincope Capogiri Tremore Parestesia Ipoestesia Cefalea	Vertigini
Patologie dell'occhio			Congiuntivite
Patologie cardiache		Cianosi Bradicardia Tachicardia Tachicardia sinusale	Arresto cardiaco Infarto miocardico Angina pectoris Fibrillazione atriale Aritmia sopraventricolare Bradicardia sinusale Extrasistoli sopraventricolari
Patologie vascolari	Ipotensione	Ipertensione	Ipotensione ortostatica Vampate di calore Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo Dispnea	Ipossia Effusione pleurica Disfonia Rinorrea
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Dolore addominale	Ileo Fastidio a livello orale Fastidio allo stomaco Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Rash	Dermatite allergica Prurito Iperidrosi Eritema	Rash pruriginoso Rash maculare Rash erimatoso Dermatite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Dolore muscoloscheletrico Mal di schiena	Dolore osseo Artralgia Dolore toracico muscoloscheletrico Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie			Riduzione del flusso urinario Disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre Brividi	Affaticamento Astenia	Infiammazione della mucosa Eritema al sito di infusione Edema localizzato Edema al sito di infusione Malessere

Sono state riportate reazioni acute all'infusione comprendenti febbre, brividi, nausea, vomito, ipotensione, affaticamento, rash, orticaria, dispnea, cefalea, prurito e diarrea. La maggioranza di queste reazioni ha una gravità da lieve a moderata. Reazioni acute all'infusione si hanno solitamente nella prima settimana di trattamento, dopodichè diminuiscono sostanzialmente. Reazioni all'infusione di grado 3 o 4 sono non comuni dopo la prima settimana di terapia.

Effetti indesiderati nei pazienti trattati precedentemente

I dati di sicurezza nei pazienti con B-CLL trattati precedentemente sono basati su 149 pazienti arruolati in studi a braccio singolo su MabCampath (Studi 1, 2, e 3). Ci si aspetta che più dell'80% dei pazienti trattati precedentemente manifestino reazioni avverse; le reazioni più comunemente riportate si manifestano durante la prima settimana di trattamento.

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Medicinale non più autorizzato

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Infezioni ed infestazioni	Sepsi Polmonite Herpes simplex	Infezione da citomegalovirus Infezione da Pneumocystis jirovecii Polmonite Infezione micotica Candidiasi Herpes zoster Ascesso Infezione delle vie urinarie Sinusite Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Faringite Infezione	Infezione batterica Infezione virale Dermatite micotica Laringite Rinite Onicomicosi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Patologia tipo linfoma
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia Trombocitopenia Anemia	Neutropenia febbrile Pancitopenia Leucopenia Linfopenia Porpora	Aplasia del midollo osseo Coagulazione intravascolare disseminata Anemia emolitica, Aptoglobina ridotta Depressione del midollo osseo Epistassi Sanguinamento gengivale Anormalità dei test ematologici
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche Gravi reazioni anafilattiche e altre reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Iponatremia Ipocalcemia Calo ponderale Disidratazione Sete	Ipocaliemia Aggravamento del diabete mellito
Disturbi psichiatrici		Confusione Ansia Depressione Sonnolenza Insonnia	Depersonalizzazione Turbe della personalità Pensiero anormale Impotenza Nervosismo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini Capogiri Tremore Parestesia Ipoestesia Ipercinesia Perdita del gusto	Sincope Andatura anormale Distonia Iperestesia Neuropatia Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	Endoftalmite
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Sordità Tinnito
Patologie cardiache		Palpitazioni Tachicardia	Arresto cardiaco Infarto miocardico Fibrillazione atriale Tachicardia sopraventricolare Aritmia Bradicardia ECG anormale
Patologie vascolari	Ipotensione	Iperensione Vasospasmo Vampate	Ischemia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Ipossia Emottisi Broncospasmo Tosse	Stridore Tensione della gola Infiltrazione polmonare Versamento pleurico Riduzione dei rumori respiratori Alterazione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Diarrea	Emorragia gastrointestinale Stomatite ulcerativa Stomatite Dolore addominale Dispepsia Stipsi Flatulenza	Gastroenterite Ulcerazione della lingua Gengivite Singhiozzo Eruttazione Bocca secca
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Orticaria Rash Iperidrosi	Eruzione bollosa Rash eritematoso	Rash maculopapuloso Alterazioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia Dolore scheletrico Mal di schiena	Dolore degli arti inferiori Ipertonìa

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Patologie renali e urinarie			Ematuria Incontinenza urinaria Riduzione del flusso urinario Poliuria Alterazione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi Febbre Affaticamento	Dolore toracico Sintomi simil-influenzali Mucosite Edema della bocca Edema Astenia Malessere Sensazione di cambio di temperatura Reazione al sito di infusione Dolore	Edema polmonare Edema periferico Edema periorbitale Ulcerazione della mucosa Livido al sito di infusione Dermatite al sito di infusione Dolore al sito di infusione

Effetti indesiderati osservati durante la sorveglianza post-marketing

Reazioni all'infusione: sono state osservate reazioni gravi e talvolta fatali, inclusi broncospasmo, ipossia, sincope, infiltrati polmonari, sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS), arresto respiratorio, infarto miocardico, aritmia, scompenso cardiaco acuto e arresto cardiaco. In seguito alla somministrazione di MabCampath sono stati riportati casi di gravi reazioni anafilattiche e altre reazioni di ipersensibilità, compresi shock anafilattico e angioedema. Questi sintomi possono essere migliorati o evitati con l'utilizzo della premedicazione e dell'incremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni e infestazioni: si sono verificate gravi, e talvolta fatali, infezioni virali (ad es. adenovirus, parainfluenza, epatite B, leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)), batteriche (incluse tubercolosi e micobatteriosi atipica, nocardiosi), protozoarie (ad es. *Toxoplasma gondii*) e micotiche (ad es. mucormicosi rinocerebrale), incluse quelle dovute a riattivazione di infezioni latenti, durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio. La terapia profilattica antinfettiva consigliata sembra essere efficace nel ridurre il rischio di infezioni di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e di herpes (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati disordini linfoproliferativi, in alcuni casi fatali, associati all'EBV.

Patologie del sistema emolinfopoietico: sono state riportate gravi reazioni emorragiche.

Disturbi del sistema immunitario: sono stati riportati gravi, e talvolta fatali, fenomeni autoimmuni, inclusi anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica, sindrome di Guillain Barré e la sua forma cronica, poliradiculoneuropatia cronica infiammatoria demielinizante. È stato anche osservato un esito positivo per il test di Coombs.

È stata inoltre riportata malattia fatale da trapianto contro l'ospite associata alla trasfusione (TAGVHD).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale con esito fatale.

Patologie del sistema nervoso: è stata segnalata emorragia intracranica con esito fatale in pazienti con

trombocitopenia.

Patologie cardiache: scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia e ridotta frazione di eiezione sono stati riportati nei pazienti già trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

4.9 Sovradosaggio

I pazienti hanno ricevuto singole dosi ripetute fino a una dose massima di 240 mg di MabCampath. La frequenza degli eventi avversi di grado 3° o 4°, come febbre, ipotensione e anemia, potrebbe essere più alta in questi pazienti. Non esiste un antidoto specifico per MabCampath. Il trattamento comprende la sospensione della somministrazione di MabCampath e la terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC04.

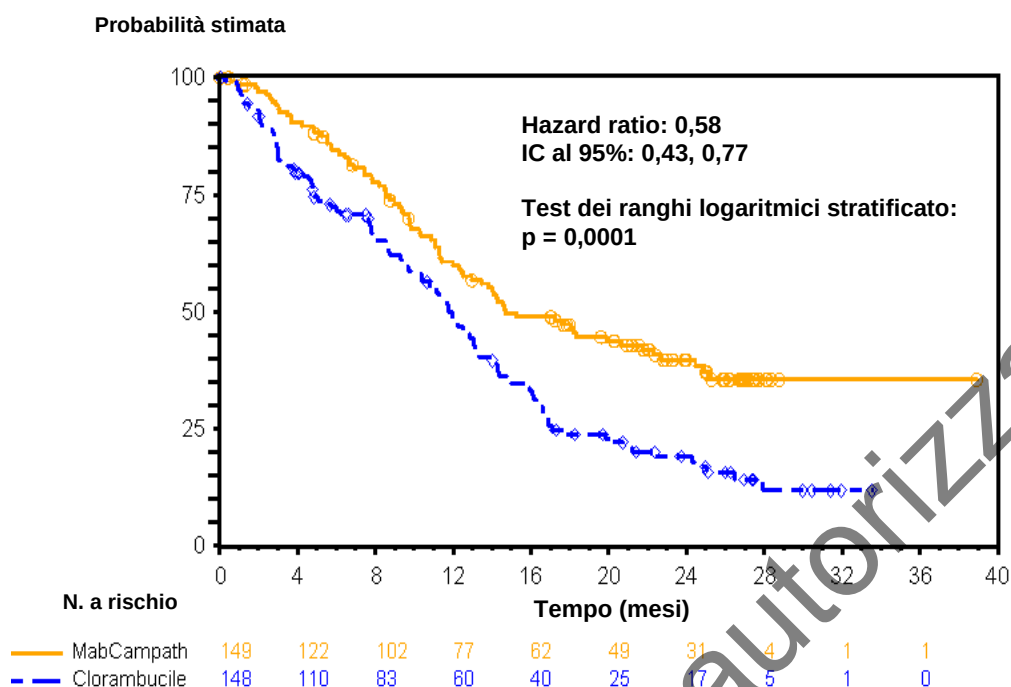
L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1 kappa ottenuto con tecniche di ingegneria genetica specifico per una glicoproteina (CD52) di 21-28 kD della superficie cellulare del linfocita espresso principalmente sulla superficie di linfociti B e T normali e maligni del sangue periferico. L'alemtuzumab viene generato tramite l'inserimento, in una molecola di immunoglobulina umana di tipo IgG1, di sei regioni che determinano la complementarità, provenienti da un anticorpo monoclonale di ratto di tipo IgG2.

L'alemtuzumab causa la lisi dei linfociti legandosi al CD52, un antigene non modulato altamente espresso, presente essenzialmente sulla superficie di tutti i linfociti B e T, oltre che dei monociti, timociti e macrofagi. L'anticorpo media la lisi dei linfociti tramite la fissazione del complemento e la citotossicità cellulare mediata anticorpo-dipendente. L'antigene è stato trovato su una piccola percentuale (< 5%) di granulociti, ma non su eritrociti o piastrine. Non risulta che l'alemtuzumab danneggi le cellule staminali ematopoietiche né le cellule progenitrici.

Pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea

La sicurezza e l'efficacia di MabCampath sono state valutate in uno studio di Fase 3, in aperto, randomizzato e comparativo su pazienti in terapia di prima linea (precedentemente non trattati) con B-CLL di stadio Rai I-IV richiedenti trattamento (Studio 4). MabCampath si è rivelato superiore rispetto al clorambucile, come dimostrato dall'endpoint primario sopravvivenza senza progressione (PFS) (vedere la Figura 1).

Figura 1: Sopravvivenza senza progressione nello studio del trattamento di prima linea (per gruppo di trattamento)



Gli obiettivi secondari comprendevano i tassi di risposta completa (CR) e di risposta complessiva (CR o risposta parziale) usando i criteri NCIWG del 1996, la durata della risposta, il tempo al trattamento alternativo e la sicurezza dei due bracci di trattamento.

Riepilogo della popolazione dei pazienti in trattamento di prima linea e degli esiti clinici

	Esame indipendente del tasso e della durata della risposta		
	MabCampath n=149	Clorambucile n=148	Valore P
Età mediana (anni)	59	60	Non pertinente
Malattia di stadio Rai III/IV	33,6%	33,1%	Non pertinente
Tasso risposta complessiva	83,2%	55,4%	<0,0001*
Risposta completa	24,2%	2,0%	<0,0001*
Malattia minima residua (MRD) negativa****	7,4%	0,0%	0,0008*
Risposta parziale	59,1%	53,4%	Non pertinente
Durata della risposta**, CR o PR (mesi)	N=124 16,2	N=82 12,7	Non pertinente
Mediana di K-M (intervallo di confidenza al 95%)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Tempo al trattamento alternativo (mesi)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Mediana di K-M (intervallo di confidenza al 95%)			

*Test dei chi quadrato di Pearson o test esatto

** Durata della risposta migliore

***Test dei ranghi logaritmici stratificato per gruppo Rai (stadio I-II vs. III-IV)

****per flusso a 4 colori

Analisi citogenetiche nei pazienti con B-CLL in trattamento di prima linea:

È sempre più riconosciuto che il profilo citogenetico della B-CLL rappresenta un'informazione prognostica importante, che può predire la risposta ad alcune terapie. Tra i pazienti in trattamento di prima linea (n=282) dello Studio 4 per i quali erano disponibili dati citogenetici basali (FISH), si osservavano aberrazioni cromosomiche nell'82%, mentre nel 18% dei pazienti è stato evidenziato un cariotipo normale. Le aberrazioni cromosomiche sono state classificate mediante il modello gerarchico di Döhner. Nei pazienti in trattamento di prima linea con MabCampath o clorambucile vi erano 21 pazienti con delezione 17p, 54 pazienti con delezione 11q, 34 pazienti con trisomia 12, 51 pazienti con cariotipo normale e 67 pazienti con sola delezione 13q.

Il tasso di risposta complessiva (ORR) era superiore in pazienti con qualsiasi delezione 11q (87% vs. 29%; $p<0,0001$) o sola delezione 13q (91% vs. 62%; $p=0,0087$) trattati con MabCampath rispetto al clorambucile. Si è osservata una tendenza a un miglior ORR in pazienti con delezione 17p trattati con MabCampath (64% vs. 20%; $p=0,0805$). La remissione completa era anch'essa superiore nei pazienti con sola delezione 13q trattati con MabCampath (27% vs. 0%; $p=0,0009$). La sopravvivenza senza progressione (PFS) mediana era superiore nei pazienti con sola delezione 13q trattati con MabCampath (24,4 vs. 13,0 mesi; $p=0,0170$ stratificato per stadio Rai). Si è osservata una tendenza verso una migliore PFS in pazienti con delezione 17p, trisomia 12 e cariotipo normale, che non ha raggiunto la significatività a causa delle ridotte dimensioni del campione.

Valutazione del CMV mediante PCR:

Nello studio randomizzato e controllato in pazienti in trattamento di prima linea (Studio 4), i pazienti nel braccio di trattamento con MabCampath venivano sottoposti settimanalmente a test per evidenziare la presenza di citomegalovirus (CMV) mediante saggio PCR (polymerase chain reaction), dall'inizio fino al completamento della terapia e ogni 2 settimane per i primi 2 mesi dopo la terapia. In questo studio è stata riferita positività nella PCR per CMV asintomatica in 77/147 (52,4%) pazienti trattati con MabCampath; è stata riportata infezione da CMV sintomatica meno comunemente, in 23/147 pazienti trattati con MabCampath (16%). Nel braccio di trattamento con clorambucile 36/77 (46,8%) pazienti con PCR positiva per CMV asintomatica hanno ricevuto terapia antivirale e 47/77 (61%) di questi pazienti hanno interrotto la terapia con clorambucile. La presenza di PCR positiva per CMV asintomatica o di infezione da CMV positiva alla PCR sintomatica durante il trattamento con MabCampath non ha dimostrato alcun impatto misurabile sulla sopravvivenza senza progressione (PFS).

Pazienti con B-CLL trattati precedentemente:

La determinazione dell'efficacia di MabCampath è basata sulla risposta complessiva e sui tassi di sopravvivenza. I dati disponibili forniti da tre studi non controllati sulla leucemia linfocitica cronica dei linfociti B (B-CLL) sono riassunti nella seguente tabella:

Parametri di efficacia	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Numero di pazienti	93	32	24
Gruppo diagnostico	Pazienti con B-CLL che hanno ricevuto un agente alchilante e che non hanno risposto al trattamento con la fludarabina	Pazienti con B-CLL che non hanno risposto o hanno avuto una ricaduta dopo il trattamento con la chemioterapia convenzionale	Pazienti con B-CLL (più uno con leucemia prolinfocitica - PLL) che non hanno risposto o hanno avuto una ricaduta dopo il trattamento con la fludarabina
Età media (anni)	66	57	62
Caratteristiche della patologia (%)			
Stadio Rai III/IV	76	72	71
Sintomi B	42	31	21
Terapie precedenti (%):			
Agenti alchilanti	100	100	92
Fludarabina	100	34	100
Numero di regimi precedenti (range)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regime posologico iniziale	Incremento graduale da 3 a 10 a 30 mg	Incremento graduale da 10 a 30 mg	Incremento graduale da 10 a 30 mg
Regime posologico finale	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana	30 mg per via endovenosa 3 volte alla settimana
Tasso risposta complessivo (%)	33	21	29
(95% Intervallo di confidenza)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Risposta completa	2	0	0
Risposta parziale	31	21	29
Durata mediana di risposta (mesi)	7	7	11
(95% Intervallo di confidenza)	(5 - 8)	(5 - 23)	(6 - 19)
Tempo mediano alla risposta (mesi)	2	4	4
(95% Intervallo di confidenza)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Sopravvivenza senza progressione (mesi)	4	5	7
(95% Intervallo di confidenza)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Sopravvivenza (mesi):			
(95% Intervallo di confidenza)			
Tutti i pazienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pazienti responder	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = non raggiunto

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica è stata caratterizzata in pazienti con leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-CLL) in cui è fallita la terapia precedente con gli analoghi della purina, mai trattati con MabCampath. MabCampath è stato somministrato in infusione endovenosa di 2 ore, secondo il programma posologico consigliato, partendo da 3 mg e salendo a 30 mg, 3 volte la settimana, fino a un massimo di 12 settimane. La farmacocinetica di MabCampath ha seguito un modello bicompartimentale e ha evidenziato una cinetica di eliminazione non lineare. Dopo l'ultima dose di 30 mg, il volume mediano di distribuzione in condizioni di equilibrio dinamico è risultato di 0,15 l/kg (intervallo: 0,1-0,4 l/kg), che indica che la distribuzione era primariamente agli spazi del fluido extracellulare e del plasma.

L'eliminazione sistemica è stata ridotta con la somministrazione ripetuta a causa della minore eliminazione mediata dai recettori (ovvero la perdita dei recettori CD52 nella periferia). Con la somministrazione ripetuta e il conseguente accumulo della concentrazione plasmatica, il tasso di eliminazione è risultato vicino alla cinetica di ordine zero. Come tale l'emivita è risultata di 8 ore (intervallo: 2-32 ore) dopo la prima dose di 30 mg e di 6 giorni (intervallo: 1-14 giorni) dopo l'ultima dose di 30 mg. Le concentrazioni in condizioni di equilibrio dinamico sono state raggiunte dopo 6 settimane di somministrazione. Non sono state osservate differenze apparenti nella farmacocinetica fra maschi e femmine, né sono stati osservati effetti apparenti dovuti all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La valutazione preclinica di alemtuzumab negli animali è stata limitata alle scimmie cynomolgus a causa della mancanza di espressione dell'antigene CD52 nelle specie non appartenenti ai primati.

In questa specie la linfocitopenia è stato l'effetto più comune correlato al trattamento. Un leggero effetto cumulativo sul livello di deplezione linfocitaria è stato osservato in studi con somministrazione di dose ripetuta rispetto agli studi con somministrazione di singola dose. La deplezione linfocitaria è risultata rapidamente reversibile dopo la cessazione della somministrazione. Neutropenia reversibile è stata osservata a seguito di somministrazioni giornaliere per via endovenosa o sottocutanea per 30 giorni, ma non dopo dosi singole o ripetute per 14 giorni. I risultati istopatologici ottenuti dai campioni di midollo osseo non hanno indotto cambiamenti considerevoli attribuibili al trattamento. Dosi endovenose singole di 10 e 30 mg/kg hanno prodotto ipotensione da moderata a grave in funzione del trattamento, accompagnata da una leggera tachicardia.

È stato osservato un legame di MabCampath tra la sua porzione Fab (frammento antigen binding) e i tessuti linfoidei e i fagociti mononucleati. Un legame significativo è stato inoltre osservato a livello dell'apparato riproduttivo maschile (epididimo, sperma, vescicola seminale) e a livello della pelle.

Non sono emerse altre informazioni di rilevanza clinica nei suddetti studi di tossicità.

Nessuno studio a breve o lungo termine è stato condotto con MabCampath per valutare il potenziale carcinogeno e mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato
Polisorbato 80
Potassio cloruro
Potassio fosfato monobasico
Sodio cloruro
Sodio fosfato dibasico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non esistono incompatibilità conosciute con altri prodotti medicinali. Tuttavia, non devono essere aggiunti altri prodotti medicinali all'infusione di MabCampath né infonderli in simultanea attraverso la stessa via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Fiala non aperta: 3 anni.

Soluzione ricostituita: MabCampath non contiene conservanti antimicrobici. MabCampath deve essere usato entro 8 ore dopo la diluizione. Le soluzioni possono essere conservate a 15°C-30°C o refrigerate. Questo può essere accettato soltanto se la preparazione della soluzione avviene in condizioni strettamente asettiche e la soluzione è protetta dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro chiaro tipo I, chiuso con tappo di gomma, contenente 1 ml di concentrato.

Dimensioni della confezione: scatola con 3 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto del flaconcino deve essere controllato prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Se sono presenti particelle o il concentrato è colorato, il flaconcino non deve essere usato.

MabCampath non contiene conservanti antimicrobici; si consiglia quindi di preparare MabCampath per infusione endovenosa utilizzando tecniche asettiche, di somministrare la soluzione diluita per l'infusione entro 8 ore dalla preparazione e di proteggerla dalla luce. La quantità richiesta del contenuto del flaconcino deve essere aggiunta a 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio (5%). La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione. È necessario fare attenzione nell'assicurare la sterilità della soluzione preparata, soprattutto in quanto non contiene conservanti.

Altri prodotti medicinali non dovrebbero essere aggiunti alla soluzione per l'infusione di MabCampath né infusi simultaneamente attraverso la stessa via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).

Usare cautela nella manipolazione e preparazione della soluzione di MabCampath. È consigliato l'uso di guanti di lattice e di occhiali di sicurezza per evitare l'esposizione in caso di rottura del flaconcino o di altra dispersione accidentale. Le donne incinte o che cercano di diventarlo non devono manipolare MabCampath.

Le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento devono essere osservate. Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere smaltito tramite incenerimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/193/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/07/2001

Data dell'ultimo rinnovo: 10/07/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgio

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un opuscolo educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicurerà che tutti i medici che prescrivono MabCampath ricevano un pacchetto informativo per gli operatori sanitari contenente il seguente materiale:

- Opuscolo educativo
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), Foglio Illustrativo ed Etichettatura

Punti essenziali da includere nell'opuscolo educativo

- Il rischio di infezioni opportunistiche, in particolare viremia da CMV
- Raccomandazioni per evitare la vaccinazione con vaccini vivi per almeno 12 mesi dopo la terapia con MabCampath
- Il rischio di reazioni all'infusione
 - La necessità di premedicazione
 - Indicare che il trattamento per reazioni di ipersensibilità, comprese misure per la rianimazione, deve essere disponibile durante la somministrazione
 - Indicare che il rischio di reazioni all'infusione è massimo nella prima settimana di terapia
 - Indicare che se la reazione è di intensità moderata o grave la somministrazione deve continuare al medesimo livello (ossia la dose non deve essere aumentata progressivamente) fino a quando ciascuna dose è ben tollerata
 - Indicare che se la terapia viene sospesa per oltre 7 giorni, il trattamento con MabCampath deve essere ripristinato con un aumento graduale della dose

ALTRE CONDIZIONI

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a presentare Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) con frequenza annuale, salvo diversa indicazione da parte del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 3.3 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabCampath 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Alemtuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 10 mg di alemtuzumab
Ciascuna fiala contiene 30 mg di alemtuzumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio edetato, polisorbato 80, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
3 fiale da 3 ml
30 mg/3 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Per la durata del prodotto ricostituito leggere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)

Non congelare

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere eliminato tramite incenerimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/01/193/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabCampath 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Alemtuzumab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/3 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MabCampath 30 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Alemtuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 30 mg di alemtuzumab
Ciascun flaconcino contiene 30 mg di alemtuzumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio edetato, polisorbato 80, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
3 flaconcini da 1 ml
30 mg/ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:
Per la durata del prodotto ricostituito leggere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)

Non congelare

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere eliminato tramite incenerimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/01/193/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MabCampath 30 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Alemtuzumab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

MabCampath 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione. Alemtuzumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è MabCampath e a che cosa serve
2. Prima di usare MabCampath
3. Come usare MabCampath
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MabCampath
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MABCAMPATH E A CHE COSA SERVE

MabCampath è usato per trattare i pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC), un cancro che colpisce i linfociti (un tipo di globuli bianchi). Questo medicinale viene utilizzato nei pazienti per i quali le terapie di associazione con fludarabina (un altro medicinale impiegato in caso di leucemia) non siano adatte.

Il principio attivo di MabCampath, alemtuzumab, è un anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) creato in modo da poter riconoscere e legarsi a una struttura specifica (chiamata antigene) che si trova su determinate cellule dell'organismo. Nella LLC viene prodotto un numero eccessivo di linfociti. Alemtuzumab è stato creato in modo tale da potersi legare a una glicoproteina (una proteina rivestita da molecole di zucchero) che si trova sulla superficie dei linfociti. In seguito a questo legame, il linfocita muore e ciò aiuta a controllare la LLC.

2. PRIMA DI USARE MABCAMPATH

Non usi MabCampath se lei:

- è allergico ad alemtuzumab o a proteine di origine simile o a uno qualsiasi degli eccipienti di MabCampath (vedere paragrafo 6 "Altre informazioni"). Il medico le fornirà le informazioni pertinenti
- ha un'infezione
- è affetto da HIV
- ha un'altra neoplasia attiva
- è in stato di gravidanza (vedere anche "Gravidanza").

Faccia particolare attenzione con MabCampath

Quando riceve MabCampath **per la prima volta**, può avere degli effetti indesiderati subito dopo le prime infusioni (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Questi effetti si ridurranno gradualmente con il proseguimento della terapia.

Può ricevere anche

- **steroidi, farmaci antistaminici o analgesici** (trattamento per la febbre) per contribuire a ridurre alcuni degli effetti indesiderati.

Il dosaggio di MabCampath non sarà aumentato fino a quando non saranno ridotti gli effetti.

Il trattamento con MabCampath può ridurre la sua resistenza naturale alle infezioni

- possono esserle somministrati **antibiotici e antivirali** come protezione addizionale.

Durante la terapia con MabCampath e per almeno 2 mesi dopo la sua conclusione sarà esaminato per la presenza di sintomi di un particolare tipo di infezione virale, chiamata infezione da *citomegalovirus* (CMV).

Il medico la controllerà attentamente se lei

- è affetto da **cardiopatía** (disturbi del cuore) o **dolori toracici** e/o è in terapia per ridurre l'**ipertensione** (pressione del sangue elevata), perché MabCampath può peggiorare queste patologie.
I pazienti affetti da questi disturbi potrebbero essere a maggiore rischio di attacco cardiaco.
- in passato è stato sottoposto a **chemioterapie** o ha ricevuto **trattamenti farmacologici** che accrescono il rischio di danno al cuore, il medico potrebbe voler controllare la sua funzione cardiaca (elettrocardiogramma, frequenza cardiaca, peso corporeo) durante il trattamento con MabCampath.
- ha altri effetti indesiderati, nella maggior parte dei casi disordini ematici (del sangue), a causa dell'assunzione di MabCampath.
Il medico seguirà attentamente gli effetti del trattamento e i suoi progressi, esaminandola e prelevando regolarmente campioni di sangue per le analisi.
- ha più di 65 anni d'età, perché può essere più intollerante al farmaco rispetto ad altri pazienti.

Durante l'infusione, potrebbe sviluppare una **reazione allergica o di ipersensibilità** alla soluzione di MabCampath, in particolare nei confronti della proteina presente in MabCampath. Se ciò accadesse, il medico le somministrerà il trattamento appropriato.

A causa del potenziale rischio di una reazione fatale alla **trasfusione** di qualsiasi prodotto ematico in seguito al trattamento con MabCampath, si consiglia di parlare con il proprio medico sull'**irradiazione dei prodotti derivati dal sangue** prima di ricevere la trasfusione. Informi il medico se dovesse manifestare sintomi insoliti successivamente alla trasfusione.

MabCampath non è raccomandato in bambini al di sotto dei 17 anni di età o in pazienti con malattie renali o epatiche (del fegato).

Uso di MabCampath con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

In particolare, **non** deve assumere MabCampath entro 3 settimane dall'assunzione di qualsiasi **altro agente antitumorale**.

Non deve inoltre essere vaccinato con vaccini virali vivi durante il trattamento e per almeno 12 mesi dopo la conclusione della terapia. Prima di ricevere qualsiasi vaccinazione consulti il medico.

Gravidanza

MabCampath non deve essere somministrato a pazienti durante la gravidanza; perciò:

- se lei è in stato di gravidanza o pensa di esserlo, lo comunichi immediatamente al medico.
- se lei (paziente uomo o donna) è potenzialmente fertile, dovrà usare metodi anticoncezionali efficaci prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e per 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Deve interrompere l'allattamento quando inizia la terapia e inizi ad allattare soltanto dopo almeno 4 settimane dalla fine del trattamento e dopo aver consultato il medico a questo proposito.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di MabCampath sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è necessario prestare attenzione, in quanto sono state riferite confusione e sonnolenza. Chieda consiglio al medico.

3. COME USARE MABCAMPATH

MabCampath viene somministrato in vena mediante flebo (vedere anche le 'informazioni destinate ai professionisti medici o operatori sanitari').

Ogni volta che riceverà MabCampath, occorreranno 2 ore circa perché tutta la soluzione entri nel sangue.

Il trattamento con MabCampath potrà, a seconda della sua risposta, continuare per un massimo di **12 settimane**.

Durante la prima settimana il medico aumenterà lentamente la dose di MabCampath, per ridurre la possibilità che lei sviluppi effetti indesiderati e per consentire al suo organismo di tollerare meglio MabCampath.

Se lei manifesta effetti indesiderati iniziali le dosi iniziali più basse potranno essere ripetute fino a quando gli effetti saranno scomparsi o ridotti. Il medico la terrà sotto attento controllo e deciderà quali siano le quantità appropriate di MabCampath da somministrarle durante tutto il periodo di terapia.

Se prende più MabCampath di quanto deve

Il medico la tratterà nel modo appropriato, se avrà qualsiasi effetto indesiderato particolare.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, MabCampath può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il medico potrà darle altri medicinali o modificare la sua dose per ridurre qualsiasi effetto indesiderato. (vedere il paragrafo 2 "Faccia particolare attenzione con MabCampath")

Si sono verificati **effetti indesiderati gravi** con esito fatale, comprendenti difficoltà a respirare, infiammazione dei polmoni, affanno estremo, svenimento, infarto, bassi livelli di globuli rossi e piastrine nel sangue, infezioni, sanguinamento nel cervello (emorragia endocranica). Malattie correlate a un sistema immunitario troppo attivo che attacca l'organismo, può causare la riduzione del livello di

globuli rossi, delle piastrine e/o dei globuli bianchi oltre a causare disturbi del sistema nervoso, con esito a volte potenzialmente fatale. **Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.**

Inoltre, sono stati segnalati casi in cui i test indicavano la presenza di anticorpi in grado di distruggere i globuli rossi (test di Coombs).

Effetti indesiderati **molto comuni** (riscontrati in almeno 1 paziente su 10 trattati nell'ambito di studi clinici):

In genere uno o più di questi effetti si verificano durante la prima settimana dall'inizio della terapia.

- febbre, brividi/brividi di freddo, sudore, nausea (sensazione di vomito), vomito, pressione sanguigna bassa, livelli bassi di globuli bianchi/rossi nel sangue, infezioni, incluse polmonite e sepsi (infezione del sangue nota anche come setticemia), irritazioni e/o vesciche nel cavo orale, livelli bassi di piastrine nel sangue, spossatezza, eruzioni cutanee, prurito, lesioni cutanee in rilievo di colore rosso, respiro corto, mal di testa (cefalea), diarrea e mancanza di appetito.

Sono normalmente problemi di entità lieve o moderata e diminuiscono gradualmente nel corso della terapia.

Effetti indesiderati **comuni** (interessano tra 1 e 10 pazienti ogni 100 trattati nell'ambito di studi clinici):

- pressione sanguigna alta, aumento o diminuzione della frequenza cardiaca, sensazione di accelerazione del battito cardiaco, spasmo dei vasi sanguigni
- rossore al viso, lividi della pelle
- alterazioni del gusto
- ridotta sensazione del tatto
- vertigini, sensazione di giramento di capo, svenimento, agitazione o tremori, sensazione di irrequietezza
- infiammazione degli occhi (ad es. congiuntivite)
- formicolio o sensazione di bruciore della pelle
- funzionalità epatica (del fegato) anormale, stipsi (stitichezza), indigestione, emissione di gas addominali
- infiammazione, irritazione e/o oppressione polmonare, della gola e/o dei seni nasali, scarsità di ossigeno che raggiunge gli organi del corpo, tosse, tosse con sangue
- sanguinamento addominale (ad es. all'interno dello stomaco e dell'intestino)
- reazioni nel punto dell'iniezione comprendenti rossore, gonfiore, dolore, lividi, infiammazione
- sensazione generale di malessere, debolezza, dolore in varie parti del corpo (muscoli, schiena, torace, ossa, articolazioni, stomaco e intestino)
- perdita di peso, disidratazione, sete, gonfiore delle gambe, sensazione di cambiamento di temperatura, bassi livelli nel sangue di calcio e sodio
- sintomi di tipo influenzale
- ascesso, arrossamento della pelle o reazione allergica cutanea, formazione di vesciche cutanee
- confusione, ansia, depressione, mancanza di sonno.

Effetti indesiderati **non comuni** (interessano tra 1 e 10 pazienti ogni 1.000 trattati nell'ambito di studi clinici):

- patologie del midollo osseo
- disturbi cardiaci (disturbi del cuore come arresto cardiaco, infarto, congestione cardiaca, frequenza cardiaca irregolare)
- patologie del sangue (coagulazione anormale, proteina ridotta, bassi livelli di potassio)
- livello elevato di zucchero nel sangue, aggravamento del diabete
- sanguinamento e infiammazione gengivale, vesciche sulla lingua, sanguinamenti del naso
- liquido nei polmoni, difficoltà nella respirazione, suoni stridenti durante la respirazione, naso che cola, risultati anormali nei polmoni, disturbi delle ghiandole linfatiche

- nervosismo, pensiero anormale
- gonfiore attorno agli occhi
- suoni nelle orecchie, sordità
- singhiozzi, eruttazione
- raucedine
- alterazione della funzionalità renale
- paralisi dell'intestino tenue
- impotenza
- instabilità, aumento del tono muscolare
- aumento inusuale o alterazione della sensibilità al tatto
- sensazioni o movimenti anormali
- dolore mentre si urina, diminuzione del flusso urinario, aumentata frequenza nella minzione, sangue nelle urine, incontinenza
- sindrome da lisi tumorale (una malattia metabolica che può iniziare con dolore al fianco e sangue nell'urina)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MABCAMPATH

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi MabCampath dopo la data di scadenza (SCAD) che è riportata sulla confezione esterna e sull'etichetta della fiala. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

MabCampath deve essere usato entro 8 ore dalla diluizione. Le soluzioni possono essere conservate a 15°C-30°C o refrigerate.

Non usi MacCampath se nota segni visibili di deterioramento o cambiamento di colore, prima della somministrazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. L'operatore sanitario eliminerà i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene MabCampath

Il **principio attivo** è alemtuzumab.

1 ml contiene 10 mg di alemtuzumab. Ciascuna fiala contiene 30 mg di alemtuzumab.

Gli **eccipienti** sono: sodio edetato, polisorbato 80, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di MabCampath e contenuto della confezione

MabCampath è un concentrato per soluzione per infusione presentato in fiale di vetro.

Ciascuna confezione di MabCampath contiene 3 fiale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

Produttore

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlino, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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. Képviselet
Tel: +36 1 310 7440

Česká Republika/Slovenská Republika/ Slovenija

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

Nederland

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

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

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

Österreich

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

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

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

Ελλάδα/Κύπρος

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

Portugal

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

España

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

România

Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 42 28

France

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

United Kingdom/Ireland

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Durante la prima settimana di trattamento si somministrano 3 mg di MabCampath il 1° giorno, 10 mg il 2° giorno e 30 mg il 3° giorno, presumendo che ciascuna dose sia ben tollerata. Successivamente verranno somministrati 30 mg al giorno di MabCampath, 3 volte alla settimana a giorni alterni fino a un massimo di 12 settimane.

Il contenuto della fiala deve essere controllato prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Se sono presenti particelle o se la soluzione è colorata, la fiala non deve essere usata.

MabCampath non contiene conservanti. Pertanto si consiglia di preparare MabCampath per l'infusione endovenosa con l'impiego di tecniche asettiche e di somministrare la soluzione diluita per l'infusione entro 8 ore dalla preparazione e di proteggerla dalla luce. La quantità richiesta del contenuto della fiala deve essere aggiunta, per mezzo di un filtro sterile da 5 µm a struttura non fibrosa a basso adsorbimento di proteine, a 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio (5%). La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione. Procedere con attenzione per garantire la sterilità della soluzione preparata particolarmente perché non contiene conservanti antimicrobici.

Altri prodotti medicinali non devono essere aggiunti alla soluzione per l'infusione di MabCampath né infusi simultaneamente attraverso la stessa via endovenosa.

Prestare cautela nella manipolazione e preparazione della soluzione di MabCampath. È consigliato l'uso di guanti di lattice e di occhiali di sicurezza per evitare l'esposizione in caso di rottura della fiala o di altra dispersione accidentale. Le donne incinte o che cercano di diventarlo non devono manipolare MabCampath.

Osservare le procedure per la corretta manipolazione e lo smaltimento. Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere eliminato tramite incenerimento.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

MabCampath 30 mg/ml concentrato per soluzione per infusione. Alemtuzumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è MabCampath e a che cosa serve
2. Prima di usare MabCampath
3. Come usare MabCampath
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MabCampath
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MABCAMPATH E A CHE COSA SERVE

MabCampath è usato per trattare i pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC), un cancro che colpisce i linfociti (un tipo di globuli bianchi). Questo medicinale viene utilizzato nei pazienti per i quali le terapie di associazione con fludarabina (un altro medicinale impiegato in caso di leucemia) non siano adatte.

Il principio attivo di MabCampath, alemtuzumab, è un anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) creato in modo da poter riconoscere e legarsi a una struttura specifica (chiamata antigene) che si trova su determinate cellule dell'organismo. Nella LLC viene prodotto un numero eccessivo di linfociti. Alemtuzumab è stato creato in modo tale da potersi legare a una glicoproteina (una proteina rivestita da molecole di zucchero) che si trova sulla superficie dei linfociti. In seguito a questo legame, il linfocita muore e ciò aiuta a controllare la LLC.

2. PRIMA DI USARE MABCAMPATH

Non usi MabCampath se lei:

- è allergico ad alemtuzumab o a proteine di origine simile o a uno qualsiasi degli eccipienti di MabCampath (vedere paragrafo 6 "Altre informazioni"). Il medico le fornirà le informazioni pertinenti
- ha un'infezione
- è affetto da HIV
- ha un'altra neoplasia attiva
- è in stato di gravidanza (vedere anche "Gravidanza").

Faccia particolare attenzione con MabCampath

Quando riceve MabCampath **per la prima volta**, può avere degli effetti indesiderati subito dopo le prime infusioni (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Questi effetti si ridurranno gradualmente con il proseguimento della terapia.

Può ricevere anche

- **steroidi, farmaci antistaminici o analgesici** (trattamento per la febbre) per contribuire a ridurre alcuni degli effetti indesiderati.

Il dosaggio di MabCampath non sarà aumentato fino a quando non saranno ridotti gli effetti.

Il trattamento con MabCampath può ridurre la sua resistenza naturale alle infezioni

- possono esserle somministrati **antibiotici e antivirali** come protezione aggiuntiva.

Durante la terapia con MabCampath e per almeno 2 mesi dopo la sua conclusione sarà esaminato per la presenza di sintomi di un particolare tipo di infezione virale, chiamata infezione da *citomegalovirus* (CMV).

Il medico la controllerà attentamente se lei

- è affetto da **cardiopatia** (disturbi del cuore) o **dolori toracici** e/o è in terapia per ridurre l'**ipertensione** (pressione del sangue elevata), perché MabCampath può peggiorare queste patologie.
I pazienti affetti da questi disturbi potrebbero essere a maggiore rischio di attacco cardiaco.
- in passato è stato sottoposto a **chemioterapie** o ha ricevuto **trattamenti farmacologici** che accrescono il rischio di danno al cuore, il medico potrebbe voler controllare la sua funzione cardiaca (elettrocardiogramma, frequenza cardiaca, peso corporeo) durante il trattamento con MabCampath.
- ha altri effetti indesiderati, nella maggior parte dei casi disordini ematici (del sangue), a causa dell'assunzione di MabCampath.
Il medico seguirà attentamente gli effetti del trattamento e i suoi progressi, esaminandola e prelevando regolarmente campioni di sangue per le analisi.
- ha più di 65 anni d'età, perché può essere più intollerante al farmaco rispetto ad altri pazienti.

Durante l'infusione, potrebbe sviluppare una **reazione allergica o di ipersensibilità** alla soluzione di MabCampath, in particolare nei confronti della proteina presente in MabCampath. Se ciò accadesse, il medico le somministrerà il trattamento appropriato.

A causa del potenziale rischio di una reazione fatale alla **trasfusione** di qualsiasi prodotto ematico in seguito al trattamento con MabCampath, si consiglia di parlare con il proprio medico sull'**irradiazione dei prodotti derivati dal sangue** prima di ricevere la trasfusione. Informi il medico se dovesse manifestare sintomi insoliti successivamente a una trasfusione.

MabCampath non è raccomandato in bambini al di sotto dei 17 anni di età o in pazienti con malattie renali o epatiche (del fegato).

Uso di MabCampath con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali o se ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione.

In particolare, **non** deve assumere MabCampath entro 3 settimane dall'assunzione di qualsiasi **altro agente antitumorale**.

Non deve inoltre essere vaccinato con vaccini virali vivi durante il trattamento e per almeno 12 mesi dopo la conclusione della terapia. Prima di ricevere qualsiasi vaccinazione consulti il medico.

Gravidanza

MabCampath non deve essere somministrato a pazienti durante la gravidanza; perciò:

- se lei è in stato di gravidanza o pensa di poterlo essere lo comunichi immediatamente al medico.
- se lei, paziente uomo o donna, è potenzialmente fertile, dovrà usare metodi anticoncezionali efficaci prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e per 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Deve interrompere l'allattamento quando inizia la terapia e inizi ad allattare soltanto dopo almeno 4 settimane dalla fine del trattamento e dopo aver consultato il medico a questo proposito.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di MabCampath sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è necessario prestare attenzione, in quanto sono state riferite confusione e sonnolenza. Chieda consiglio al medico.

3. COME USARE MABCAMPATH

MabCampath viene somministrato in vena mediante flebo (vedere anche le informazioni destinate ai professionisti medici o operatori sanitari').

Ogni volta che riceverà MabCampath, occorreranno 2 ore circa perché tutta la soluzione entri nel sangue.

Il trattamento con MabCampath potrà, a seconda della sua risposta, continuare per un massimo di **12 settimane**.

Durante la prima settimana il medico aumenterà lentamente la dose di MabCampath, per ridurre la possibilità che lei sviluppi effetti indesiderati e per consentire al suo organismo di tollerare meglio MabCampath.

Se lei manifesta effetti indesiderati iniziali le dosi iniziali più basse potranno essere ripetute fino a quando gli effetti saranno scomparsi o ridotti. Il medico la terrà sotto attento controllo e deciderà quali siano le quantità appropriate di MabCampath da somministrarle durante tutto il periodo di terapia.

Se prende più MabCampath di quanto deve

Il medico la tratterà nel modo appropriato, se avrà qualsiasi effetto indesiderato particolare.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, MabCampath può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Il medico potrà darle altri medicinali o modificare la sua dose per ridurre qualsiasi effetto indesiderato (vedere il paragrafo 2 “Faccia particolare attenzione con MabCampath”)

Si sono verificati **effetti indesiderati gravi** con esito fatale, comprendenti difficoltà a respirare, infiammazione dei polmoni, affanno estremo, svenimento, infarto, bassi livelli di globuli rossi e piastrine nel sangue, infezioni, sanguinamento nel cervello (emorragia endocranica). Malattie correlate a un sistema immunitario troppo attivo che attacca l'organismo, può causare la riduzione del livello di globuli rossi, delle piastrine e/o dei globuli bianchi oltre a causare disturbi del sistema nervoso, con esito a volte potenzialmente fatale. **Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.**

Inoltre, sono stati segnalati casi in cui i test che indicavano la presenza di anticorpi in grado di distruggere i globuli rossi (test di Coombs).

Effetti indesiderati **molto comuni** (riscontrati in almeno 1 paziente su 10 trattati nell'ambito di studi clinici):

In genere uno o più di questi effetti si verificano durante la prima settimana dall'inizio della terapia.

- febbre, brividi/brividi di freddo, sudore, nausea (sensazione di vomito), vomito, pressione sanguigna bassa, livelli bassi di globuli bianchi/rossi nel sangue, infezioni, incluse polmonite e sepsi (infezione del sangue nota anche come setticemia), irritazioni e/o vesciche nel cavo orale, livelli bassi di piastrine nel sangue, spossatezza, eruzioni cutanee, prurito, lesioni cutanee in rilievo di colore rosso, respiro corto, mal di testa (cefalea), diarrea e mancanza di appetito.

Sono normalmente problemi di entità lieve o moderata e diminuiscono gradualmente nel corso della terapia.

Effetti indesiderati **comuni** (interessano tra 1 e 10 pazienti ogni 100 trattati nell'ambito di studi clinici):

- pressione sanguigna alta, aumento o diminuzione della frequenza cardiaca, sensazione di accelerazione del battito cardiaco, spasmo dei vasi sanguigni
- rossore al viso, lividi della pelle
- alterazioni del gusto
- ridotta sensazione del tatto
- vertigini, sensazione di giramento di capo, svenimento, agitazione o tremori, sensazione di irrequietezza
- infiammazione degli occhi (ad es. congiuntivite)
- formicolio o sensazione di bruciore della pelle
- funzionalità epatica (del fegato) anormale, stipsi (stitichezza), indigestione, emissione di gas addominali
- infiammazione, irritazione e/o oppressione polmonare, della gola e/o dei seni nasali, scarsità di ossigeno che raggiunge gli organi del corpo, tosse, tosse con sangue
- sanguinamento addominale (ad es. all'interno dello stomaco e dell'intestino)
- reazioni nel punto dell'iniezione comprendenti rossore, gonfiore, dolore, lividi, infiammazione
- sensazione generale di malessere, debolezza, dolore in varie parti del corpo (muscoli, schiena, torace, ossa, articolazioni, stomaco e intestino)
- perdita di peso, disidratazione, sete, gonfiore delle gambe, sensazione di cambiamento di temperatura, bassi livelli nel sangue di calcio e sodio
- sintomi di tipo influenzale
- ascesso, arrossamento della pelle o reazione allergica cutanea, formazione di vesciche cutanee
- confusione, ansia, depressione, mancanza di sonno

Effetti indesiderati **non comuni** (interessano tra 1 e 10 pazienti ogni 1.000 trattati nell'ambito di studi clinici):

- patologie del midollo osseo
- disturbi cardiaci (disturbi del cuore, come arresto cardiaco, infarto, congestione cardiaca, frequenza cardiaca irregolare)
- patologie del sangue (coagulazione anormale, proteina ridotta, bassi livelli di potassio)
- livello elevato di zucchero nel sangue, aggravamento del diabete
- sanguinamento e infiammazione gengivale, vesciche sulla lingua, sanguinamenti del naso
- liquido nei polmoni, difficoltà nella respirazione, suoni stridenti durante la respirazione, naso che cola, risultati anormali nei polmoni, disturbi delle ghiandole linfatiche
- nervosismo, pensiero anormale
- gonfiore attorno agli occhi
- suoni nelle orecchie, sordità

- singhiozzi, eruttazione
- raucedine
- alterazione della funzionalità renale
- paralisi dell'intestino tenue
- impotenza
- instabilità, aumento del tono muscolare
- aumento inusuale o alterazione della sensibilità al tatto
- sensazioni o movimenti anormali
- dolore mentre si urina, diminuzione del flusso urinario, aumentata frequenza nella minzione, sangue nelle urine, incontinenza
- sindrome da lisi tumorale (una malattia metabolica che può iniziare con dolore al fianco e sangue nell'urina)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MABCAMPATH

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi MabCampath dopo la data di scadenza (SCAD) che è riportata sulla confezione esterna e sull'etichetta del flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare il frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

MabCampath deve essere usato entro 8 ore dalla diluizione. Le soluzioni possono essere conservate a 15°C-30°C o refrigerate.

Non usi MacCampath se nota segni visibili di deterioramento o cambiamento di colore, prima della somministrazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. L'operatore sanitario eliminerà i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene MabCampath

Il **principio attivo** è alemtuzumab.

1 ml contiene 30 mg di alemtuzumab. Ciascun flaconcino contiene 30 mg di alemtuzumab.

Gli **eccipienti** sono: sodio edetato, polisorbato 80, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di MabCampath e contenuto della confezione

MabCampath è un concentrato per soluzione per infusione presentato in flaconcini di vetro.

Ciascuna confezione di MabCampath contiene 3 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

Produttore

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlino, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari.

Durante la prima settimana di trattamento si somministrano 3 mg di MabCampath il 1° giorno, 10 mg il 2° giorno e 30 mg il 3° giorno, presumendo che ciascuna dose sia ben tollerata. Successivamente verranno somministrati 30 mg al giorno di MabCampath, 3 volte alla settimana a giorni alterni fino a un massimo di 12 settimane.

Il contenuto del flaconcino deve essere controllato prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore. Se sono presenti particelle o se la soluzione è colorata, il flaconcino non deve essere usato.

MabCampath non contiene conservanti. Pertanto si consiglia di preparare MabCampath per l'infusione endovenosa con l'impiego di tecniche asettiche e di somministrare la soluzione diluita per l'infusione entro 8 ore dalla preparazione e di proteggerla dalla luce. La quantità richiesta del contenuto del flaconcino deve essere aggiunta a 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio (5%). La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione. Procedere con attenzione per garantire la sterilità della soluzione preparata particolarmente perché non contiene conservanti antimicrobici.

Altri prodotti medicinali non devono essere aggiunti alla soluzione per l'infusione di MabCampath né infusi simultaneamente attraverso la stessa via endovenosa

Prestare cautela nella manipolazione e preparazione della soluzione di MabCampath. È consigliato l'uso di guanti di lattice e di occhiali di sicurezza per evitare l'esposizione in caso di rottura del flaconcino o di altra dispersione accidentale. Le donne incinte o che cercano di diventarlo non devono manipolare MabCampath.

Osservare le procedure per la corretta manipolazione e lo smaltimento. Qualsiasi dispersione o materiale di scarto deve essere eliminato tramite incenerimento.