

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MabCampath 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs satur 10 mg alemtuzumaba (*alemtuzumab*).

Viena ampula satur 30 mg alemtuzumaba.

Alemtuzumabs ir ar gēnu inženierijas metodi iegūta, 21-28 kD limfocītu šūnu virsmas glikoproteīnu (CD52) specifiska, humanizēta IgG1 kapa monoklonāla antivielas. Antivielas veidojas zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmju olnīcu) suspensijas kultūru barotnēs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains vai iedzeltens koncentrāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

MabCampath ir indicēts hroniskas limfocitāras B šūnu leikozes (B-HLL) pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērota fludarabīna kombinētā ķīmijterapija.

4.2 Devas un lietošanas veids

MabCampath jālieto vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Pirmās terapijas nedēļas laikā MabCampath jāievada augošās devās: 1. dienā - 3 mg, 2. dienā - 10 mg un 3. dienā - 30 mg, ar nosacījumu, ka visu devu panesība ir laba. Turpmāk ieteicamā deva ir 30 mg dienā 3 reizes nedēļā pārdienās, maksimāli 12 nedēļas.

Vairumam pacientu 30 mg devu var sasniegt 3-7 dienu laikā. Taču gadījumā, ja, ievadot 3 mg vai 10 mg devu, novēro mērenas vai smagas akūtas blakusparādības tādas, kā hipotensiju, rigiditāti, drudzi, elpas trūkumu, drebuļus, izsitumus vai bronhospasmu (dažas no tām var rasties citokīnu atbrīvošanās rezultātā), pirms palielināšanas attiecīgā deva jāatkārto ik dienas tikmēr, kamēr panesība kļūst laba (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidējais ārstēšanas ilgums pirmreizēji ārstētiem pacientiem bija 11,7 nedēļas un pacientiem, kas jau iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu – 9,0 nedēļas.

Ja pacientam laboratoriski un klīniski konstatē visas pilnīgas remisijas pazīmes, MabCampath lietošana jāpārtrauc un pacients jānovēro. Ja pacienta stāvoklis uzlabojas (tiek sasniegta daļēja vai stabila remisija) un slimības gaita sasniedz zināmu līdzsvaru bez tālākas uzlabošanās 4 nedēļas vai ilgāk, MabCampath lietošana jāpārtrauc un pacients jānovēro. Ja slimība progresē, terapija jāpārtrauc.

Vienlaicīgi lietojamās zāles

Premedikācija

30-60 minūtes pirms katras MabCampath infūzijas devas palielināšanas laikā, kā arī turpmākas ārstēšanas laikā klīnisku indikāciju gadījumā pacientiem jāsaņem premedikācija ar perorāliem vai intravenoziem steroīdiem, atbilstošu antihistamīna un analgētisko līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Profilaktiska antibiotiku lietošana

Terapijas laikā un pēc tās parasti visiem pacientiem jāordinē antibiotikas un pretvīrusu līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Devas modificēšanas vadlīnijas

Ņemot vērā MabCampath darbības mehānismu, smagas limfopēnijas gadījumā nav ieteicams mainīt devu.

Smagas infekcijas vai smagas hematoloģiskas toksicitātes gadījumā MabCampath lietošana jāpārtrauc līdz stāvoklis normalizējas. MabCampath lietošana jāpārtrauc, ja trombocītu skaits samazinās līdz $< 25000/\mu\text{l}$ vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) samazinās līdz $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath lietošanu var atsākt, kad infekcija vai toksicitāte ir izzudusi. MabCampath lietošana pilnīgi jāpārtrauc gadījumos, kad parādās autoimūna anēmija vai autoimūna trombocitopēnija. Tabulā ir norādījumi par devas modificēšanu, ja terapijas laikā novēro hematoloģisku toksicitāti:

Hematoloģiskie rādītāji	Devas modificēšana*
ANS $< 250/\mu\text{l}$ un/vai trombocītu skaits $< 25\,000/\mu\text{l}$	
Pirmo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 30 mg, ja ANS $\geq 500/\mu\text{l}$ un trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Otro reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 10 mg, ja ANS $\geq 500/\mu\text{l}$ un trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Trešo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath.
Samazināšanās $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pacientiem, kuriem ārstēšanas uzsākšanas laikā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits bijis $\leq 250/\mu\text{l}$ un/vai trombocītu skaits $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pirmo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 30 mg, ja rādītājs/-i atgriežas sākuma stāvoklī.
Otro reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 10 mg, ja rādītājs/-i atgriežas sākuma stāvoklī.
Trešo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath.

* Ja pārtraukums starp devām ir ≥ 7 dienas, ārstēšana ar MabCampath jāatsāk ar 3 mg devu un jāpalielina līdz 10 mg un tad līdz 30 mg, atkarībā no panesamības.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadažājuma pacienti (virs 65 gadiem)

Ieteicama tāda pati terapija kā pieaugušajiem. Pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pētījumi nav veikti.

Pediatriskā populācija

Nav noteikta MabCampath drošība un efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 17 gadiem. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ieteikumus par MabCampath šķīduma sagatavošanu pirms lietošanas skatīt apakšpunktā 6.6. Visas devas jānozīmē intravenozu infūziju veidā aptuveni 2 stundu laikā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret alemtuzumabu, peļu vai žurku olbaltumvielām vai kādu no palīgvielām
- Aktīva sistēmiska infekcija
- HIV
- Aktīva sekundāra malignitāte
- Grūtniecība

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pie akūtām blakusparādībām, kas var rasties pirmo reizi palielinot devu un dažas no kurām var rasties citokīnu atbrīvošanās rezultātā, pieder hipotensija, drebuļi/rigiditāte, drudzis, elpas trūkums un izsitumi. Vēl var veidoties šādas reakcijas: slikta dūša, nātrenē, vemšana, vājums, aizdusa, galvassāpes, nieze, caureja un bronhospazms. Pacienti, kas ārstēšanā saņēma MabCampath - gan tiem, kuriem tā bija pirmreizējā ārstēšana, gan tiem, kas jau iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu, ar infūziju saistītās reakcijas biežāk veidojās pirmajā ārstēšanas nedēļā, un to sastopamības biežums samazinājās otrajā un trešajā ārstēšanas nedēļā.

Ja šīs blakusparādības ir mērenas vai smagas, iepriekšējo devu jāturpina ievadīt ar atbilstošu premedikāciju pirms katra devas palielinājuma, kamēr katrai devai ir laba panesība. Ja terapijas pārtraukums bijis ilgāks par 7 dienām, MabCampath lietošana jāatsāk, pakāpeniski palielinot devu.

MabCampath terapijas laikā pacientiem novēroja pārejošu hipotensiju. Ārstējot pacientus ar sirds išēmisko slimību, stenokardiju un/vai pacientus, kas lieto antihipertensīvās zāles, jāievēro piesardzība. Šajā pacientu populācijā novērots miokarda infarkts un sirdsdarbības apstāšanās saistībā ar MabCampath infūziju.

Ja pacients jau agrāk ir saņēmis potenciāli kardiotoxiskus preparātus, ir jāapsver nepieciešamība veikt sirds darbības izmeklējumus (piemēram, ehokardiogrāfiju, sirds darbības ātruma un ķermeņa masas noteikšanu), kā arī nodrošināt tās turpmāku kontroli.

30-60 minūtes pirms katras MabCampath infūzijas devas palielinājuma laikā un klīnisku indikāciju gadījumā ieteicams pacientam ievadīt premedikāciju ar perorāliem vai intravenoziem steroīdiem. Ja nepieciešams, steroīdu lietošanu var pārtraukt, kad ir sasniegta nepieciešamā deva. Papildus var lietot perorālus antihistamīna līdzekļus, piem., 50 mg difenhidramīna, un analgētiskus līdzekļus, piem., 500 mg paracetamola. Gadījumā, ja saglabājas akūtas infūzijas reakcijas, infūzijas laiku var pagarināt līdz 8 stundām, skatot no MabCampath infūzijas šķīduma pagatavošanas brīža.

Izteikta limfocītu skaita samazināšanās, kas ir zināma MabCampath farmakoloģiskā iedarbība, ir nenovēršama, un tā var būt ilgstoša. CD4 un CD8 T limfocītu skaits sāk palielināties 8.-12. terapijas nedēļā un turpina palielināties vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Pacienti, kas MabCampath saņēma kā pirmās rindas terapiju, CD4+ skaita atjaunošanās līdz ≥ 200 šūnām/ μ l tika sasniegta 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas, bet 2 mēnešus pēc ārstēšanas vidējais šūnu skaits bija 183 šūnas/ μ l. Pacienti, kas iepriekš jau ir saņēmuši ārstēšanu un saņem MabCampath, leikocītu skaits 200 šūnas/ μ l vidēji tiek sasniegts 2 mēnešu laikā pēc pēdējās MabCampath infūzijas, bet, lai

atjaunotu leikocītu līmeni, kāds bija pirms ārstēšanas, nepieciešami vairāk kā 12 mēneši. Tas var veicināt oportūniskas infekcijas attīstību pacientam. Tāpēc terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc MabCampath terapijas beigām vai līdz CD4+ skaits sasniedz 200 šūnas/μl vai vairāk (atkarībā, kas no tā notiek vēlāk), ļoti ieteicama ir infekcijas profilakse (piem., trimetoprimis/sulfametoksazols 1 tablete divreiz dienā 3 reizes nedēļā vai cits profilaktisks līdzeklis pret *Pneumocystis jiroveci* pneimoniju (PCP) un efektīvs perorāls pretherpētisks līdzeklis, piemēram, famciklovīrs, 250 mg divreiz dienā).

Pēc ārstēšanas ar vairākiem ķīmijterapijas vai bioloģiskiem līdzekļiem var būt paaugstināts ar infekciju saistīto komplikāciju risks.

Sakarā ar transfūzijas saistītu transplantāta atgrūšanas reakcijas (TAGVHD - *Transfusion Associated Graft Versus Host Disease*) iespēju ir ieteicams pacientiem, kuri ārstēti ar MabCampath, nozīmēt apstarotus asins preparātus.

Laboratoriskajos izmeklējumos konstatēta asimptomātiska citomegalovīrusa (CMV) virēmija nav jāuzskata par nopietnu infekciju, kuras gadījumā būtu jāpārtrauc ārstēšana. Ja MabCampath terapijas laikā izveidojas simptomātiska CMV infekcija, tā pastāvīgi klīniski jāizvērtē ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Īslaicīga 3. vai 4. pakāpes neitropēnija parasti rodas līdz 5.-8. nedēļai pēc terapijas sākuma. Īslaicīga 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija ļoti bieži rodas pirmo 2 terapijas nedēļu laikā un tad lielākajai daļai pacientu sāk mazināties. Tādēļ nepieciešama pacientu hematoloģiska novērošana. Ja attīstās izteikta hematoloģiska toksicitāte, MabCampath terapija jāpārtrauc līdz tā izzūd. Terapiju var atsākt pēc hematoloģiskās toksicitātes izzušanas (skatīt apakšpunktu 4.2). MabCampath pilnīgi jāatceļ gadījumos, kad parādās autoimūna anēmija vai autoimūna trombocitopēnija.

MabCampath terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asinsaina un trombocītu skaits, bet pacientiem, kuriem attīstās citopēnija, šie rādītāji jākontrolē biežāk.

Regulāra un sistemātiska CD52 noteikšana ikdienas klīniskā praksē nav nepieciešama. Tomēr, ja apsver ārstēšanas atsākšanu, vēlams noteikt CD52. Dati, kas iegūti pacientiem, kuriem pirmreizējā ārstēšanā izmantots MabCampath, neliecina par CD52 ekspresijas zudumu slimības progresēšanas vai nāves laikā.

Pacientiem var būt alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas pret MabCampath, peļu/ žurku vai himēriskām monoklonālām antivielām.

Zāļu ievades laikā jābūt pieejamiem paaugstinātas jutības reakciju terapijai paredzētiem preparātiem, kā arī jānodrošina gatavība šādu reakciju gadījumā sniegt pirmo palīdzību (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vīriešiem un sievietēm reproduktīvā vecumā MabCampath terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontraceptīvie līdzekļi (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).

Nav veikti pētījumi par vecuma ietekmi uz MabCampath dispozīciju un toksicitāti. Visumā vecāka gadagājuma pacientiem (virs 65 gadiem) citotoksiskās terapijas panesība bija sliktāka nekā jauniem pacientiem. Tā kā HLL (hronisku limfocitāro leikozi) biežāk novēro tieši šajā vecuma grupā, šie pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.2). Pētījumos pacientiem, kas saņēma pirmreizēju ārstēšanu, un pacientiem, kas iepriekš jau saņēmuši ārstēšanu, netika konstatētas būtiskas drošības un efektivitātes atšķirības, kas saistītas ar vecumu; bet datu bāzu lielums bija ierobežots.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lai gan nav veikti formāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar MabCampath, nav zināma klīniski nozīmīga MabCampath mijiedarbība ar citām zālēm. Tā kā MabCampath ir rekombinants humanizēts proteīns, nav paredzama zāļu mijiedarbība, ko izraisītu P450. Tomēr ieteicams MabCampath ordinēt 3 nedēļas pēc citu ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas.

Kaut arī attiecīgi pētījumi nav veikti, vismaz 12 mēnešus pēc MabCampath terapijas pacientam neiesaka saņemt dzīvu vīrusu vakcīnas. Spēja atbildēt ar primāru vai anamnētisku humorālu atbildes reakciju uz jebkuru vakcīnu nav pētīta.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

MabCampath nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentāro barjeru; arī MabCampath var šķērsot placentāro barjeru, potenciāli mazinot augļa B un T limfocītu skaitu. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar MabCampath nav veikti. Nav zināms, vai, ordinējot grūtniecēm, MabCampath var izraisīt augļa bojājumus.

Vīriešiem un sievietēm reproduktīvā vecumā MabCampath terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontraceptīvie līdzekļi (skatīt apakšpunktu 5.3).

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai MabCampath izdalās cilvēka krūts pienā. Ja nepieciešama ārstēšana, MabCampath terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc tam bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pabeigtu MabCampath pētījumu, kuros novērtēta to ietekme uz fertilitāti. Nav zināms, vai MabCampath var ietekmēt cilvēka reprodukcijas spēju (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr jāievēro piesardzība, jo ziņots par apmulsumu un miegainību.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmākās tabulās apkopotas blakusparādības atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA OSK). Sastopamības biežumu pamato klīnisko pētījumu dati.

Lai aprakstītu noteiktas reakcijas, to sinonīmus un ar tām saistītos stāvokļus, ir izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Sakarā ar pētītās populācijas lielumu par parādībām, ko novēro ar mazāku biežumu, informācija nav pieejama; n=147 pirmreizēji ārstētie pacienti un n=149 iepriekš ārstētie pacienti.

Lietojot MabCampath, biežākās blakusparādības ir: infūzijas reakcijas (drudzis, drebuļi, hipotensija, nātrene, slikta dūša, izsitumi, tahikardija, aizdusa), citopēnija (neitropēnija, limfopēnija, trombocitopēnija, anēmija), infekcijas (CMV virēmija, CMV infekcija, citas infekcijas), kuņģa-zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana, vēdersāpes) un neiroloģiski simptomi (bezmiegs, nemiers). Visbiežākās nopietnās blakusparādības ir citopēnija, infūzijas reakcijas un imunosupresija/infekcijas.

Nevēlamās blakusparādības pirmreizēji ārstētiem pacientiem

Datus par drošību pirmreizēji ārstēto B-HLL pacientu grupā pamato blakusparādības, kas attīstījās 147 pacientiem, kas tika iekļauti randomizētā, kontrolētā MabCampath pētījumā, kurā tika nozīmētas tikai šīs zāles devā 30 mg intravenozi trīs reizes nedēļā ne ilgāk kā 12 nedēļas, ietverot devas palielināšanas periodu. Aptuveni 97% pacientu, kuri saņēma pirmreizēju terapiju, novēroja blakusparādības; par blakusparādībām šiem pacientiem visbiežāk tika ziņots pirmajā ārstēšanas nedēļā.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ārstēšanas laikā vai 30 dienu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar MabCampath, katrā sastopamības biežuma grupā sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Citomegalovīrusu virēmija	Pneimonija	Sepse
	Citomegalovīrusu infekcija	Bronhīts	Stafilokoku bakteriēmija
		Faringīts	Tuberkuloze
		Mutes kandidoze	Bronhopneimonija
			<i>Herpes ophthalmicus</i>
			Beta hemolītiska streptokoka infekcija
			Kandidoze
			Dzimumorgānu kandidoze
			Urīnceļu infekcija
			Cistīts
			Rumpja mikoze
			Nazofaringīts
			Rinīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Febrīla neitropēnija	Agranulocitoze
		Neitropēnija	Limfopēnija
		Leikopēnija	Limfadenopātija
		Trombocitopēnija	Deguna asiņošana
		Anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskas reakcijas
			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Audzēja sabrukšanas sindroms
			Hiperglikēmija
			Kopējo olbaltumvielu samazināšanās
			Anoreksija
Psihiskie traucējumi		Nemiers	
Nervu sistēmas traucējumi		Sinkope	Vertigo
		Galvas reiboņi	
		Trīce	
		Parestēzijas	
		Hipestēzija	
		Galvassāpes	
Acu slimības			Konjunktivīts
Sirds funkcijas traucējumi		Cianoze	Sirds darbības apstāšanās
		Bradikardija	Miokarda infarkts
		Tahikardija	Stenokardija
		Sīnusa tahikardija	Priekškambaru fibrilācija
			Supraventrikulāra aritmija
			Sīnusa bradikardija
			Supraventrikulāras ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Hipertensija	Ortostatiskā hipotensija
			Karstuma viļņi

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			Pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Bronhospazms	Hipoksija
		Aizdusa	Izsvīdums pleiras dobumā
			Disfonija
			Izdalījumi no deguna
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana	Ileuss
		Sāpes vēderā	Diskomforta sajūta mutē
			Diskomforta sajūta vēderā
			Caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene	Alerģisks dermatīts	Niezoši izsitumi
	Izsitumi	Nieze	Makulāri izsitumi
		Hiperhidroze	Eritematozi izsitumi
		Eritēma	Dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	Kaulu sāpes
		Kaulu un muskuļu sāpes	Artralģija
		Muguras sāpes	Kaulu un muskuļu sāpes krūšu kurvja rajonā
			Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Samazināta urīna izdale
			Dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Vājums	Gļotādu iekaisums
	Drebuļi	Astēnija	Eritēma infūzijas vietā
			Lokāla tūska
			Tūska infūzijas vietā
			Savārgums

Ir novērotas akūtas infūzijas reakcijas, kas ietver drudzi, drebuļus, sliktu dūšu, vemšanu, hipotensiju, nogurumu, izsitumus, nātreni, aizdusu, galvassāpes, niezi un caureju. Vairums šo reakciju ir viegli līdz vidēji smagas. Akūtas infūzijas reakcijas parasti rodas pirmajā ārstēšanas nedēļā un pēc tam ievērojami mazinās. Pēc pirmās ārstēšanas nedēļas 3. vai 4. pakāpes infūzijas reakcijas ir sastopamas retāk.

Nevēlamas blakusparādības iepriekš ārstētiem pacientiem

Drošības dati iepriekš ārstētiem B-HLL pacientiem pamatoti ar 149 pacientu datiem, kas tika iekļauti vienas grupas pētījumos ar MabCampath (1., 2. un 3. pētījumā). Vairāk kā 80% iepriekš ārstētu pacientu ir sagaidāmas blakusparādības; visbiežāk novērotās blakusparādības parasti rodas pirmajā ārstēšanas nedēļā.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Sepse	Citomegalovīrusa infekcijas	Baktēriālas infekcijas
	Pneimonija	<i>Pneumocystis jiroveci</i> infekcijas	Vīrusu infekcijas
	<i>Herpes simplex</i>	Pneimonīts	Sēnīšu dermatīts
		Sēnīšu infekcijas	Laringīts
		Kandidoze	Rinīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		<i>Herpes zoster</i>	Onihomikoze
		Abscess	
		Urīnceļu infekcija	
		Sinusīts	
		Bronhīts	
		Augšējo elpošanas ceļu infekcijas	
		Faringīts	
		Infekcijas	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Limfomai līdzīgas patoloģijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija	Febrīla neitropēnija	Kaulu smadzeņu aplāzija
	Trombocitopēnija	Pancitopēnija	Diseminēta intravaskulārā koagulācija
	Anēmija	Leikopēnija	Hemolītiska anēmija, samazināta haptoglobīna koncentrācija
		Limfopēnija	Kaulu smadzeņu darbības nomākums
		Purpura	Deguna asiņošana
			Smaganu asiņošana
			Patoloģiski hematoloģisko izmeklējumu rezultāti
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiskas reakcijas
			Smaga anafilakse un citas paaugstinātas jutības reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	Hiponatriēmija	Hipokalēmija
		Hipokalcēmija	Cukura diabēta saasinājums
		Ķermeņa masas samazināšanās	
		Dehidratācija	
		Slāpes	
Psihiskie traucējumi		Apjukums	Depersonalizācija
		Nemiers	Personības traucējumi
		Depresija	Patoloģiska domāšana
		Miegainība	Impotence
		Bezmiegs	Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Vertigo	Sinkope
		Reiboņi	Patoloģiska gaita
		Trīce	Distonija
		Parestēzijas	Hiperestēzija
		Hipestēzija	Neiropātija
		Hiperkinēzija	Patoloģiska garšas sajūta
		Garšas sajūtas zudums	
Acu slimības		Konjunktivīts	Endoftalmīts
Ausu un labirinta			Kurlums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
bojājumi			Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Sirdsdarbības apstāšanās
		Tahikardija	Miokarda infarkts
			Sirds priekškambaru fibrilācija
			Supraventrikulāra tahikardija
			Aritmija
			Bradikardija
			Izmaiņas EKG
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Hipertensija	Perifēra išēmija
		Asinsvadu spazmas	
		Piesarkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums	Hipoksija	Stridor
		Asins splaušana	Sasprindzinājuma sajūta rīklē
		Bronhospazms	Plaušu infiltrācija
		Klepus	Izsvīdums pleiras dobumā
			Pavājināta elpošana
			Elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Gastroenterīts
	Slikta dūša	Čūlains stomatīts	Čūlas uz mēles
	Caureja	Stomatīts	Smaganu iekaisums
		Sāpes vēderā	Žagas
		Dispepsija	Atraugas
		Aizcietējums	Sausa mute
		Gāzu uzkrāšanās	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcijas traucējumi	
Ādas un zemādas audu slimības	Nieze	Bullozi izsitumi	Makulopapulāri izsitumi
	Nātrene	Eritematozi izsitumi	Ādas izmaiņas
	Izsitumi		
	Hiperhidroze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes	Sāpes kājās
		Mialģija	Hipertonija
		Kaulu sāpes	
		Muguras sāpes	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Hematūrija
			Urīna nesaturēšana
			Vāja urīna plūsma
			Poliūrija
			Izmainīta nieru funkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi	Sāpes krūtīs	Plaušu tūska
	Drudzis	Gripai līdzīgi simptomi	Perifēra tūska
	Vājums	Ģīlotādu iekaisums	Periorbitāla tūska
		Mutes tūska	Ģīlotādu čūlas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Tūska	Hematomas infūzijas vietā
		Astēnija	Dermatīts infūzijas vietā
		Savārgums	Sāpes infūzijas vietā
		Ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta	
		Reakcijas infūzijas vietā	
		Sāpes	

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

Ar infūziju saistītās blakusparādības: novērotas nopietnas un dažkārt fatālas reakcijas, tai skaitā bronhospazms, hipoksija, gļibonis, plaušu infiltrāti, akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS), elpošanas apstāšanās, miokarda infarkts, aritmijas, akūta sirds mazspēja un sirdsdarbības apstāšanās. Pēc MabCampath ievadīšanas ir ziņots par smagām anafilaktiskām un citām paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaktisko šoku un angioneirotisko tūsku. Šos simptomus var atvieglot vai izvairīties no tiem, ja ievada premedikāciju un devu palielina pakāpeniski (skatīt apakšpunktu 4.4).

Infekcijas un infestācijas: pēcreģistrācijas uzraudzībā novērotas nopietnas un dažreiz fatālas vīrusu, (piem., adenovīrusa, paragripas, B hepatīta un progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)), bakteriālas (to skaitā tuberkulozes un atipisku mikobaktēriju, nokardiozes), protozoju izraisītas (piem., *toxoplasma gondii*) un sēnīšu infekcijas (piem., rinocerebrāla mukormikoze), tai skaitā arī tās, kas saistītas ar latentu infekciju reaktivāciju). Ieteiktā infekciju profilaktiskā terapija efektīvi samazināja PCP un herpes infekcijas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Novērotas ar EBV saistītas limfoproliferatīvas patoloģijas, kas dažos gadījumos ir bijušas letālas.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: ziņots par smagu asiņošanu.

Imūnās sistēmas traucējumi: ir ziņotas par nopietnām un dažkārt fatālām autoimūna rakstura parādībām, tai skaitā autoimūnu hemolītisko anēmiju, autoimūnu trombocitopēniju, aplastisku anēmiju, *Guillain Barré* sindromu un hroniskām tā formām, hronisku iekaisīgu demielinizējošu poliradikuloneiropātiju. Ir novēroti arī pozitīvi Kumbasa testa rezultāti un fatāla ar transfūziju saistīta transplantāta atgrūšanas slimība (TAGVHD).

Vielmaiņas un uztures traucējumi: ir novērots audzēja sabrukšanas sindroms ar fatālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi: pacientiem ar trombocitopēniju retos gadījumos ir aprakstīta intrakraniāla asiņošana ar fatālu iznākumu.

Sirds slimības: pacientiem, kuri agrāk ir saņēmuši potenciāli kardiotoxiskas zāles, ir novērota sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija un samazināts sirds izviedes frakcijas tilpums.

4.9 Pārdozēšana

Pacienti saņēma atkārtotas MabCampath devas līdz pat 240 mg. Šiem pacientiem biežāk novēroja 3. un 4. smaguma pakāpes blakusparādības, piemēram, drudzi, hipotensiju un anēmiju. Specifisks MabCampath antidots nav zināms. Ārstē, pārtraucot MabCampath lietošanu un ordinējot balstterapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC04.

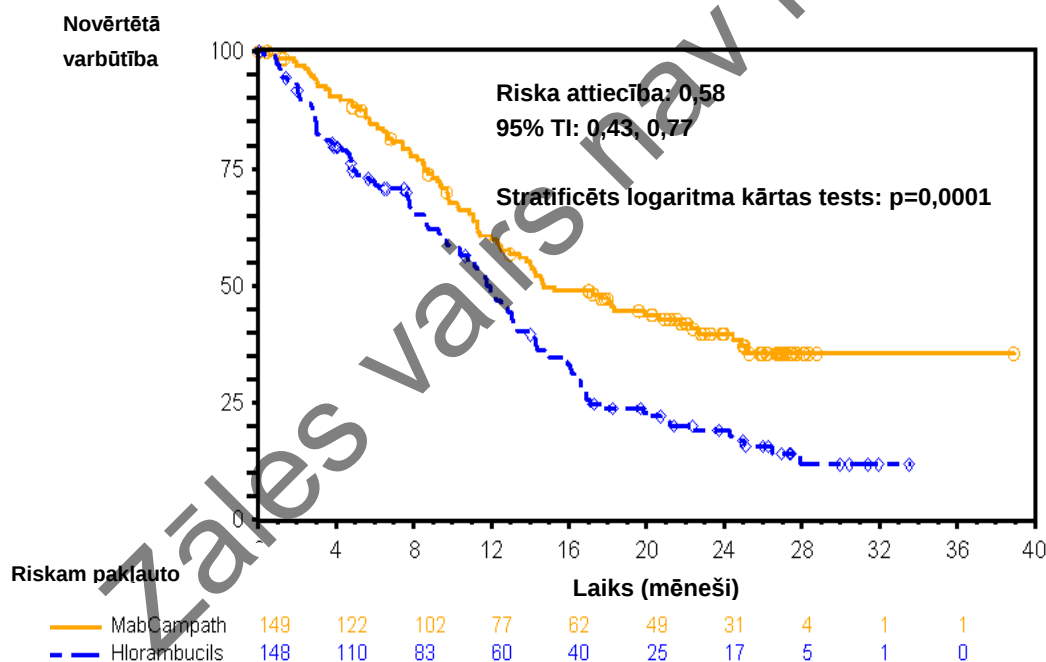
Alemtuzumabs ir ar gēnu inženierijas metodi iegūta, 21-28 kD limfocītu šūnu virsmas glikoproteīnu (CD52) specifiska, humanizēta IgG1 kapa monoklonāla antiViela, kas galvenokārt veidojas normālu un ļaundabīgu perifēro asiņu B un T limfocītu virsmās. Alemtuzumabs tika radīts, ievadot sešus komplementaritāti determinējošus IgG2a žurku monoklonālo antiVielu fragmentus cilvēka IgG1 imūnglobulīna molekulā.

Alemtuzumabs izraisa limfocitolīzi, saistoties ar CD52, spēcīgu nemodulējošu antigēnu, kas atrodas galvenokārt uz visu B un T limfocītu, kā arī monocītu, timocītu un makrofāgu virsmām. AntiVielas sekmē limfocitolīzi, fiksējot komplementu, kā arī ar antiVielu atkarīgu šūnu citotoksicitātes starpniecību. Antigēnu atrod nelielai daļai (< 5%) granulocītu, bet neatrod eritrocītiem un trombocītiem. Alemtuzumabs nerada bojājumu hematopoēzes cilmes šūnām vai priekšteču šūnām.

Pirmreizēji ārstēti B-HLL pacienti

MabCampath drošība un efektivitāte tika izvērtēta 3. fāzes atklātā, randomizētā, salīdzinošā pētījumā pirmreizējiem (iepriekš neārstētiem) B-HLL pacientiem I-IV stadijā pēc Raja klasifikācijas, kuriem nepieciešama ārstēšana (4. pētījums). Izvērtējot primāro mērķa kritēriju – dzīvildzi bez slimības progresēšanas, tika pierādīts, ka MabCampath pārspēj hlorambucilu (skatīt 1. attēlu)

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pirmreizēju pacientu pētījumā (sadaliņums pa ārstēšanas grupām)



Sekundārie mērķa kritēriji bija pilnīgo atbildes reakciju (PR) un kopējo atbildes reakciju (PR vai daļējo atbildes reakciju) skaits, izmantojot 1996 NCIWG kritērijus, atbildes reakcijas ilgums, laiks līdz alternatīvai ārstēšanai un abu ārstēšanas grupu drošība.

Pirmreizējo pacientu populācijas un iznākumu kopsavilkums

	Neatkarīgs atbildes reakcijas rādītāja un ilguma apskats		
	MabCampath n=149	Hlorambucils n=148	P vērtība
Vidējais vecums (gados)	59	60	Nav piemērojams
Slimības III/IV stadija pēc Raja klasifikācijas	33,6%	33,1%	Nav piemērojams
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	83,2%	55,4%	<0,0001*
Pilnīga atbildes reakcija	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD (minimālu slimības atlieku) negatīvi****	7,4%	0,0%	0,0008**
Daļēja atbildes reakcija	59,1%	53,4%	Nav piemērojams
Atbildes reakcijas ilgums**, PR vai DR (mēneši) K-M vidējais (95% ticamības intervāls)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Nav piemērojams
Laiks līdz alternatīvai ārstēšanai (mēneši) K-M vidējais (95% ticamības intervāls)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***

*Pirsona Hī kvadrāta tests vai *Exact* tests

** Labākās atbildes reakcijas ilgums

*** Logaritma kārtas tests, stratificēts atbilstoši grupai pēc Raja klasifikācijas (I-II stadija, salīdzinot ar III-IV stadiju)

**** izmantojot 4 krāsu plūsmu

Citoģenētiskās analīzes pirmreizējiem B-HLL pacientiem

Aizvien biežāk tiek uzskatīts, ka B-HLL citoģenētiskais profils sniedz svarīgu prognostisku informāciju un var paredzēt atbildes reakciju uz noteiktiem ārstēšanas veidiem. Pirmreizēji ārstētiem pacientiem (n=282), kuriem 4. pētījumā bija pieejami sākuma stāvokļa citoģenētiskie (FISH) dati, 82% tika konstatētas hromosomu aberācijas, bet normāls kariotips tika konstatēts 18% gadījumu. Hromosomu aberācijas tika klasificētas atbilstoši Dohnera (*Döhner*) hierarhijas modelim. Pirmreizēji ārstēto pacientu, kas ārstēšanā saņēma vai nu MabCampath, vai hlorambucilu, vidū bija 21 pacients ar 17p delēciju, 54 pacienti ar 11q delēciju, 34 pacienti ar trisomiju 12, 51 pacients ar normālu kariotipu un 67 pacienti ar izolētu 13q delēciju.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija lielāks MabCampath ārstēšanas grupā pacientiem ar jebkādu 11q delēciju (87%, salīdzinot ar 29%; $p<0,0001$) vai izolētu 13q delēciju (91%, salīdzinot ar 62%; $p=0,0087$) salīdzinājumā ar hlorambucila ārstēšanas grupu. Pacientiem, kuriem bija 17p delēcija un kas ārstēšanā saņēma MabCampath, novēroja kopējā atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās tendenci (64%, salīdzinot ar 20%; $p=0,0805$). Pilnīgas remisijas arī vairāk novēroja pacientiem ar 13q delēciju un MabCampath terapiju (27%, salīdzinot ar 0%; $p=0,0009$). Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija ilgāka pacientiem ar izolētu 13q delēciju un MabCampath terapiju (24,4, salīdzinot ar 13,0 mēnešiem; $p=0,0170$, stadiju klasifikācija pēc Raja). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanos novēroja pacientiem ar 17p delēciju, trisomiju 12 un normālo kariotipu; šis rādītājs nerasniedza nozīmīgumu mazā parauga izmēra dēļ.

CMV novērtēšana, izmantojot PQR

Pacientiem, kas piedalījās randomizētā, kontrolētā pētījumā pirmreizēji ārstētiem pacientiem (4. pētījums) un bija iekļauti MabCampath grupā, reizi nedēļā tika pārbaudīts CMV, izmantojot PQR (polimerāzes ķēdes reakcijas) analīzi – pārbaudes tika veiktas no ārstēšanas uzsākšanas brīža līdz tās

pabeigšanai un reizi 2 nedēļās pirmajos 2 mēnešos pēc ārstēšanas pabeigšanas. Šajā pētījumā par asimptomātisku izolētu CMV infekciju, kuras gadījumā bija pozitīva PQR, tika ziņots 77/147 (52,4%) pacientu, kas ārstēšanā saņēma MabCampath; par simptomātisku CMV infekciju tika ziņots retāk – 23/147 pacientiem, kas ārstēšanā saņēma MabCampath (16%). 36/77 (46,8%) pacientu MabCampath grupā ar asimptomātisku CMV infekciju, kuras gadījumā bija pozitīva PQR, saņēma pretvīrusu terapiju un 47/77 (61%) no šiem pacientiem tika pārtraukta ārstēšana ar MabCampath. Asimptomātiskai CMV infekcijai ar pozitīvu PQR vai simptomātiskai CMV infekcijai ar pozitīvu PQR ārstēšanas ar MabCampath laikā nebija nosakāmas ietekmes uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas.

Iepriekš ārstēti B-HLL pacienti

MabCampath efektivitātes noteikšana pamatojas uz kopējo atbildes reakciju un dzīvildzes rādītājiem. Šajā tabulā apkopoti rezultāti, kas iegūti trīs nekontrolētos B-HLL pētījumos.

Efektivitātes parametri	1. pētījums	2. pētījums	3. pētījums
Pacientu skaits	93	32	24
Diagnosticā grupa	B-HLL pacienti, kas saņēmuši alkilējošus līdzekļus un kuri nav reaģējuši uz fludarabīnu	B-HLL pacienti, kuriem nav panākta atbildes reakcija vai kuriem novērots recidīvs pēc standarta ķīmijterapijas	B-HLL (plus PLL) pacienti, kuriem nav panākta atbildes reakcija vai kuriem novērots recidīvs pēc terapijas ar fludarabīnu
Vidējais vecums (gados)	66	57	62
Slimības raksturs (%)			
III/IV stadija pēc Raja	76	72	71
B simptomi	42	31	21
Iepriekšējā terapija (%):			
Alkilējoši līdzekļi	100	100	92
Fludarabīns	100	34	100
Iepriekšējo kursu skaits (robežās)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Sākotnējais dozēšanas režīms	Pakāpeniska devas palielināšana no 3 mg līdz 10 mg un līdz 30 mg	Pakāpeniska devas palielināšana no 10 līdz 30 mg	Pakāpeniska devas palielināšana no 10 līdz 30 mg
Beigu dozēšanas režīms	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (%)	33	21	29
(95% ticamības intervāls)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Pilnīga atbilde	2	0	0
Daļēja atbilde	31	21	29
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos)	7	7	11
(95% ticamības intervāls)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Vidējais laiks līdz atbildes reakcijai (mēnešos)	2	4	4
(95% ticamības intervāls)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēnešos)	4	5	7
(95% ticamības intervāls)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Dzīvildze (mēnešos):			
(95% ticamības intervāls)			
Visi pacienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienti ar atbildes reakciju	33 (26-NS)	44 (28-NS)	36 (19-NS)

Efektivitātes parametri	1. pētījums	2. pētījums	3. pētījums
-------------------------	-------------	-------------	-------------

NS = nav sasniegta

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika tika aprakstīta B šūnu hroniskas limfocitāras leikozes (B-HLL) pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši MabCampath un kuri nav reaģējuši uz iepriekšēju terapiju ar purīna analogiem. MabCampath ievadīja 2 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ieteiktajā dozēšanas režīmā, sākot ar 3 mg un palielinot līdz 30 mg 3 reizes nedēļā līdz 12 nedēļām. MabCampath farmakokinētika veidoja divdaļīgu modeli un demonstrēja nelineāru eliminācijas kinētiku. Pēc pēdējās 30 mg devas vidējais sadalījuma tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 0,15 l/kg (robežās: 0,1-0,4 l/kg), norādot, ka sadalījums galvenokārt bija ekstracelulārā šķidrums un plazmas nodalījumā. Sistēmas klīrenss samazinājās līdz ar atkārtotu ievadīšanu sakarā ar samazinātu receptoru noteiktu klīrensu (piem., CD52 receptoru zudums perifērijā). Līdz ar atkārtotu ievadīšanu un sekojošu plazmas koncentrācijas akumulāciju eliminācijas rādītājs tuvojās nullei. Pusperiods bija 8 stundas (robežās: 2-32 stundas) pēc pirmās 30 mg devas un 6 dienas (robežās: 1-14 dienas) pēc pēdējās 30 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta apmēram pēc 6 nedēļu lietošanas. Ievērojama atšķirība sievietēm un vīriešiem farmakokinētikas ziņā, kā arī vecuma ietekme uz farmakokinētiku netika novērota.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Alemtuzumaba preklīniskais izvērtējums dzīvniekiem aprobežojas ar *cynomolgus* pērtiņu pētījumiem, jo neprimātu sugām nav CD52 antigēna ekspresijas.

Limfocitopēnija bija visbiežākais ar terapiju saistītais efekts šīm sugām. Atkārtotu devu pētījumā, salīdzinot ar atsevišķu devu pētījumiem, novēroja nelielu kumulatīvu efektu uz limfocītu skaita samazināšanās pakāpi. Pārtraucot lietošanu, limfocītu skaita samazināšanās ātri normalizējās. 30 dienas katru dienu ievadot intravenozi vai zem ādas, novēroja atgriezenisku neitropēniju, pēc atsevišķas devas ievadīšanas vai ikdienas ievadīšanas 14 dienas, neitropēniju nenovēroja. Kaulu smadzeņu histopatoloģiskajā izmeklēšanā izteiktas, ar terapiju saistītas izmaiņas nekonstatēja. Atsevišķas 10 un 30 mg/kg devas pēc intravenozas ievadīšanas izraisīja vidēji smagu vai smagu devas atkarīgu hipotensiju vienlaikus ar nelielu tahikardiju.

MabCampath Fab saistīšanos novēroja limfoīdajos audos un mononukleārajā fagocītu sistēmā. Izteiktu Fab saistīšanos novēroja arī vīriešu reproduktīvajā sistēmā (sēklinieku piedēklī, spermā, sēklas pūslīšos) un ādā.

Augšminētos toksicitātes pētījumos nekonstatēja jebkādu citu atradi, kas būtiski ietekmētu klīnisko pielietojumu.

Īstermiņa vai ilgtermiņa MabCampath kanceroģenēzes un mutagēnēzes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Dinātrija edetāts
Polisorbāts 80
Kālija hlorīds
Kālija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Nesaderība ar citām zālēm nav zināma. Tomēr MabCampath infūzijas šķīdumam pievienot citas zāles, kā arī citas zāles vienlaicīgi ievadīt caur to pašu infūzijas sistēmu nav atļauts.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērta ampula: 3 gadi.

Pagatavots šķīdums: MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus. MabCampath jāizlieto 8 stundu laikā pēc šķīduma pagatavošanas. Šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 15°C-30°C vai ledusskapī. Tas pieļaujams tikai gadījumos, kad šķīdums tiek pagatavots stingri aseptiskos apstākļos un tiek pasargāts no gaismas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases 5 ml stikla ampula, kas satur 3 ml koncentrāta.

Iepakojuma lielums: kartona iepakojums ar 3 ampulām.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas jānovērtē ampulas saturs, vai nesatur sīkas vielas daļiņas, un nav mainījusies krāsa. Ja redzamas sīkas vielas daļiņas vai koncentrāts mainījies krāsu, ampulu nedrīkst lietot.

MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc MabCampath intravenozai infūzijai jāpagatavo, izmantojot aseptisku tehniku, un pagatavotais šķīdums infūzijai jāizlieto 8 stundu laikā pēc tā pagatavošanas un jāapgā no gaismas. Nepieciešamais ampulas satura daudzums jāpievieno 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0.9%) šķīdumam infūzijām vai 5% glikozes šķīdumam infūzijām caur sterilu, bezšķiedru 5 µm filtru ar vāju proteīnu saistību. Maisiņš saudzīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu. Pagatavotais šķīdums jāaglabā sterils, jo tas nesatur pretmikrobu konservantus.

Citas zāles nedrīkst pievienot MabCampath infūzijas šķīdumam, kā arī vienlaikus ievadīt caur to pašu intravenozo sistēmu (skatīt apakšpunktu 4.5).

MabCampath šķīdums jāpagatavo un ar to jārīkojas piesardzīgi. Lai izvairītos no zāļu iedarbības, plīstot ampulai vai citu iemeslu rezultātā nejauši izplūstot šķīdumam, ieteicams lietot lateksa cimdus un aizsargbrilles. Grūtnieces un sievietes, kas plāno grūtniecību, nedrīkst rīkoties ar MabCampath.

Jāievēro norādījumi par pareizu pagatavošanu un iznīcināšanu. Ar šķīdumu notraipītie vai izlietotie materiāli jāiznīcina sadedzinot.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/193/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 06/07/2001
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 10/07/2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MabCampath 30 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs satur 30 mg alemtuzumaba (*alemtuzumab*).

Viens flakons satur 30 mg alemtuzumaba.

Alemtuzumabs ir ar gēnu inženierijas metodi iegūta, 21-28 kD limfocītu šūnu virsmas glikoproteīnu (CD52) specifiska, humanizēta IgG1 kapa monoklonāla antivielas. Antivielas veidojas zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmju olnīcu) suspensijas kultūru barotnēs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Bezkrāsains līdz viegli dzeltens koncentrāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

MabCampath ir indicēts hroniskas limfocitāras B šūnu leikozes (B-HLL) pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērota fludarabīna kombinētā terapija.

4.2 Devas un lietošanas veids

MabCampath jālieto vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Pirmās terapijas nedēļas laikā MabCampath jāievada augošās devās: 1. dienā - 3 mg, 2. dienā - 10 mg un 3. dienā - 30 mg, ar nosacījumu, ka visu devu panesība ir laba. Turpmāk ieteicamā deva ir 30 mg dienā 3 reizes nedēļā pārdienās, maksimāli 12 nedēļas.

Vairumam pacientu 30 mg devu var sasniegt 3-7 dienu laikā. Taču gadījumā, ja, ievadot 3 mg vai 10 mg devu, novēro mērenas vai smagas akūtas blakusparādības, tādas kā hipotensiju, rigiditāti, drudzi, elpas trūkumu, drebuļus, izsitumus vai bronhospasmu (dažas no tām var rasties citokīnu atbrīvošanās rezultātā), pirms palielināšanas attiecīgā deva jāatkārto ik dienas tikmēr, kamēr panesība kļūst laba (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vidējais ārstēšanas ilgums pirmreizēji ārstētiem pacientiem bija 11,7 nedēļas un pacientiem, kas jau iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu – 9,0 nedēļas.

Ja pacientam laboratoriski un klīniski konstatē visas pilnīgas remisijas pazīmes, MabCampath lietošana jāpārtrauc un pacients jānovēro. Ja pacienta stāvoklis uzlabojas (tiek sasniegta daļēja vai stabila remisija) un slimības gaita sasniedz zināmu līdzsvaru bez tālākas uzlabošanās 4 nedēļas vai ilgāk, MabCampath lietošana jāpārtrauc un pacients jānovēro. Ja slimība progresē, terapija jāpārtrauc.

Vienlaicīgi lietojamās zāles

Premedikācija

30-60 minūtes pirms katras MabCampath infūzijas devas palielināšanas laikā, kā arī turpmākas ārstēšanas laikā klīnisku indikāciju gadījumā pacientiem jāsaņem premedikācija ar perorāliem vai intravenoziem steroīdiem, atbilstošu antihistamīna un analgētisko līdzekli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Profilaktiska antibiotiku lietošana

Terapijas laikā un pēc tās parasti visiem pacientiem jāordinē antibiotikas un pretvīrusu līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Devas modificēšanas vadlīnijas

Ņemot vērā MabCampath darbības mehānismu, smagas limfopēnijas gadījumā nav ieteicams mainīt devu.

Smagas infekcijas vai smagas hematoloģiskas toksicitātes gadījumā MabCampath lietošana jāpārtrauc līdz stāvoklis normalizējas. MabCampath lietošana jāpārtrauc, ja trombocītu skaits samazinās līdz $< 25000/\mu\text{l}$ vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) samazinās līdz $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath lietošanu var atsākt, kad infekcija vai toksicitāte ir izzudusi. MabCampath lietošana pilnīgi jāpārtrauc gadījumos, kad parādās autoimūna anēmija vai autoimūna trombocitopēnija. Tabulā ir norādījumi par devas modificēšanu, ja terapijas laikā novēro hematoloģisku toksicitāti:

Hematoloģiskie rādītāji	Devas modificēšana*
ANS $< 250/\mu\text{l}$ un/vai trombocītu skaits $< 25000/\mu\text{l}$	
Pirmo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 30 mg, ja ANS $\geq 500/\mu\text{l}$ un trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Otro reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 10 mg, ja ANS $\geq 500/\mu\text{l}$ un trombocītu skaits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Trešo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath.
Samazināšanās $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pacientiem, kuriem ārstēšanas uzsākšanas laikā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits bijis $\leq 250/\mu\text{l}$ un/vai trombocītu skaits $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pirmo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 30 mg, ja rādītājs/-i atgriežas sākuma stāvoklī.
Otro reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath. Atsāk MabCampath lietošanu devā 10 mg, ja rādītājs/-i atgriežas sākuma stāvoklī.
Trešo reizi	Pārtrauc ārstēšanu ar MabCampath.

* Ja pārtraukums starp devām ir ≥ 7 dienas, ārstēšana ar MabCampath jāatsāk ar 3 mg devu un jāpalielina līdz 10 mg un tad līdz 30 mg, atkarībā no panesamības.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadažājuma pacienti (virs 65 gadiem)

Ieteicama tāda pati terapija kā pieaugušajiem. Pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pētījumi nav veikti.

Pediatriskā populācija

Nav noteikta MabCampath drošība un efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 17 gadiem. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ieteikumus par MabCampath šķīduma sagatavošanu pirms lietošanas skatīt apakšpunktā 6.6. Visas devas jānozīmē intravenozu infūziju veidā aptuveni 2 stundu laikā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret alemtuzumabu, peļu vai žurku olbaltumvielām vai kādu no palīgvielām.
- Aktīva sistēmiska infekcija.
- HIV.
- Aktīva sekundāra malignitāte.
- Grūtniecība.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pie akūtām blakusparādībām, kas var rasties pirmo reizi palielinot devu un dažas no kurām var rasties citokīnu atbrīvošanās rezultātā, pieder hipotensija, drebuļi/rigiditāte, drudzis, elpas trūkums un izsitumi. Vēl var veidoties šādas reakcijas: slikta dūša, nātrenē, vemšana, vājums, aizdusa, galvassāpes, nieze, caureja un bronhospazms. Pacienti, kas ārstēšanā saņēma MabCampath -gan tiem, kuriem tā bija pirmreizējā ārstēšana, gan tiem, kas jau iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu, ar infūziju saistītās reakcijas biežāk veidojās pirmajā ārstēšanas nedēļā un to sastopamības biežums samazinājās otrajā un trešajā ārstēšanas nedēļā.

Ja šīs blakusparādības ir mērenas vai smagas, iepriekšējo devu jāturpina ievadīt ar atbilstošu premedikāciju pirms katra devas palielinājuma, kamēr katrai devai ir laba panesība. Ja terapijas pārtraukums bijis ilgāks par 7 dienām, MabCampath lietošana jāatsāk, pakāpeniski palielinot devu.

MabCampath terapijas laikā pacientiem novēroja pārejošu hipotensiju. Ārstējot pacientus ar sirds išēmisko slimību, stenokardiju un/vai pacientus, kas lieto antihipertensīvās zāles, jāievēro piesardzība. Šajā pacientu populācijā novērots miokarda infarkts un sirdsdarbības apstāšanās saistībā ar MabCampath infūziju.

Ja pacients jau agrāk ir saņēmis potenciāli kardiotoxiskus preparātus, ir jāapsver nepieciešamība veikt sirds darbības izmekļjumus (piemēram, ehokardiogrāfiju, sirds darbības ātruma un ķermeņa masas noteikšanu), kā arī nodrošināt tās turpmāku kontroli.

30-60 minūtes pirms katras MabCampath infūzijas devas palielinājuma laikā un klīnisku indikāciju gadījumā ieteicams pacientam ievadīt premedikāciju ar perorāliem vai intravenoziem steroīdiem. Ja nepieciešams, steroīdu lietošanu var pārtraukt, kad ir sasniegta nepieciešamā deva. Papildus var lietot perorālus antihistamīna līdzekļus, piem., 50 mg difenhidramīna, un analgētiskus līdzekļus, piem., 500 mg paracetamola. Gadījumā, ja saglabājas akūtas infūzijas reakcijas, infūzijas laiku var pagarināt līdz 8 stundām, skatot no MabCampath infūzijas šķīduma pagatavošanas brīža.

Izteikta limfocītu skaita samazināšanās, kas ir zināma MabCampath farmakoloģiskā iedarbība, ir nenovēršama, un tā var būt ilgstoša. CD4 un CD8 T limfocītu skaits sāk palielināties 8.-12. terapijas nedēļā un turpina palielināties vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Pacienti, kas MabCampath saņēma kā pirmās rindas terapiju, CD4+ skaita atjaunošanās līdz ≥ 200 šūnām/ μ l tika sasniegta 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas, bet 2 mēnešus pēc ārstēšanas vidējais šūnu skaits bija 183 šūnas/ μ l. Pacienti, kas iepriekš jau ir saņēmuši ārstēšanu un saņem MabCampath, leikocītu skaits 200 šūnas/ μ l vidēji tiek sasniegts 2 mēnešu laikā pēc pēdējās MabCampath infūzijas, bet, lai

atjaunotu leikocītu līmeni, kāds bija pirms ārstēšanas, nepieciešami vairāk kā 12 mēneši. Tas var veicināt oportūniskas infekcijas attīstību pacientam. Tāpēc terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc MabCampath terapijas beigām vai līdz CD4+ skaits sasniedz 200 šūnas/μl vai vairāk (atkarībā, kas no tā notiek vēlāk), ļoti ieteicama ir infekcijas profilakse (piem., trimetoprimis/sulfametoksazols 1 tablete divreiz dienā 3 reizes nedēļā vai cits profilaktisks līdzeklis pret *Pneumocystis jiroveci* pneimoniju (PCP) un efektīvs perorāls pretherpētisks līdzeklis, piemēram, famciklovīrs, 250 mg divreiz dienā).

Pēc ārstēšanas ar vairākiem ķīmijterapijas vai bioloģiskiem līdzekļiem var būt paaugstināts ar infekciju saistīto komplikāciju risks.

Sakarā ar transfūzijas saistītu transplantāta atgrūšanas reakcijas (TAGVHD - *Transfusion Associated Graft Versus Host Disease*) iespēju ir ieteicams pacientiem, kuri ārstēti ar MabCampath, nozīmēt apstarotus asins preparātus.

Laboratoriskajos izmeklējumos konstatēta asimptomātiska citomegalovīrusa (CMV) virēmija nav jāuzskata par nopietnu infekciju, kuras gadījumā būtu jāpārtrauc ārstēšana. Ja MabCampath terapijas laikā izveidojas simptomātiska CMV infekcija, tā pastāvīgi klīniski jāizvērtē ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Īslaicīga 3. vai 4. pakāpes neitropēnija parasti rodas līdz 5.-8. nedēļai pēc terapijas sākuma. Īslaicīga 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija ļoti bieži rodas pirmo 2 terapijas nedēļu laikā un tad lielākajai daļai pacientu sāk mazināties. Tādēļ nepieciešama pacientu hematoloģiska novērošana. Ja attīstās izteikta hematoloģiska toksicitāte, MabCampath terapija jāpārtrauc līdz tā izzūd. Terapiju var atsākt pēc hematoloģiskās toksicitātes izzušanas (skatīt apakšpunktu 4.2). MabCampath pilnīgi jāatceļ gadījumos, kad parādās autoimūna anēmija vai autoimūna trombocitopēnija.

MabCampath terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asinsaina un trombocītu skaits, bet pacientiem, kuriem attīstās citopēnija, šie rādītāji jākontrolē biežāk.

Regulāra un sistemātiska CD52 noteikšana ikdienas klīniskā praksē nav nepieciešama. Tomēr, ja apsver ārstēšanas atsākšanu, vēlams noteikt CD52. Dati, kas iegūti pacientiem, kuriem pirmreizējā ārstēšanā izmantots MabCampath, neliecina par CD52 ekspresijas zudumu slimības progresēšanas vai nāves laikā.

Pacientiem var būt alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas pret MabCampath, peļu/ žurku vai himēriskām monoklonālām antivielām.

Zāļu ievades laikā jābūt pieejamiem paaugstinātas jutības reakciju terapijai paredzētiem preparātiem, kā arī jānodrošina gatavība šādu reakciju gadījumā sniegt pirmo palīdzību (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vīriešiem un sievietēm reproduktīvā vecumā MabCampath terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontraceptīvie līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.6 un 5.3).

Nav veikti pētījumi par vecuma ietekmi uz MabCampath dispozīciju un toksicitāti. Visumā vecāka gadagājuma pacientiem (virs 65 gadiem) citotoksiskās terapijas panesība bija sliktāka nekā jauniem pacientiem. Tā kā HLL (hronisku limfocitāro leikozi) biežāk novēro tieši šajā vecuma grupā, šie pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.2). Pētījumos pacientiem, kas saņēmuši pirmreizēju ārstēšanu, un pacientiem, kas iepriekš jau saņēmuši ārstēšanu, netika konstatētas būtiskas drošības un efektivitātes atšķirības, kas saistītas ar vecumu; bet datu bāzu lielums bija ierobežots.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lai gan nav veikti formāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar MabCampath, nav zināma klīniski nozīmīga MabCampath mijiedarbība ar citām zālēm. Tā kā MabCampath ir rekombinants humanizēts proteīns, nav paredzama zāļu mijiedarbība, ko izraisītu P450. Tomēr ieteicams MabCampath ordinēt 3 nedēļas pēc citu ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas.

Kaut arī attiecīgi pētījumi nav veikti, vismaz 12 mēnešus pēc MabCampath terapijas pacientam neiesaka saņemt dzīvu vīrusu vakcīnas. Spēja atbildēt ar primāru vai anamnētisku humorālu atbildes reakciju uz jebkuru vakcīnu nav pētīta.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

MabCampath nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentāro barjeru; arī MabCampath var šķērsot placentāro barjeru, potenciāli mazinot augļa B un T limfocītu skaitu. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar MabCampath nav veikti. Nav zināms, vai, ordinējot grūtniecēm, MabCampath var izraisīt augļa bojājumus vai ietekmēt reproduktīvo spēju.

Vīriešiem un sievietēm reproduktīvā vecumā MabCampath terapijas laikā un 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontraceptīvie līdzekļi (skatīt apakšpunktu 4.3).

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai MabCampath izdalās cilvēka krūts pienā. Ja ārstēšana ir nepieciešama, tad MabCampath terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc tam bērns jābaro ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pabeigtu MabCampath pētījumu, kuros novērtēta to ietekme uz fertilitāti. Nav zināms, vai MabCampath var ietekmēt cilvēka reprodukcijas spēju (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr jāievēro piesardzība, jo ziņots par apmulsumu un miegainību.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmākās tabulās apkopotas blakusparādības atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA OSK). Sastopamības biežumu pamato klīnisko pētījumu dati.

Lai aprakstītu noteiktas reakcijas, to sinonīmus un ar tām saistītos stāvokļus, ir izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Sakarā ar pētītās populācijas lielumu par parādībām, ko novēro ar mazāku biežumu, informācija nav pieejama; n=147 pirmreizēji ārstētie pacienti un n=149 iepriekš ārstētie pacienti.

Lietojot MabCampath, biežākās blakusparādības ir: infūzijas reakcijas (drudzis, drebuļi, hipotensija, nātrene, slikta dūša, izsitumi, tahikardija, aizdusa), citopēnija (neitropēnija, limfopēnija, trombocitopēnija, anēmija), infekcijas (CMV virēmija, CMV infekcija, citas infekcijas), kuņģa-zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana, vēdersāpes) un neiroloģiski simptomi (bezmiegs, nemiers). Visbiežākās nopietnās blakusparādības ir citopēnija, infūzijas reakcijas un imunosupresija/infekcijas.

Nevēlamās blakusparādības pirmreizēji ārstētiem pacientiem

Datus par drošību pirmreizēji ārstēto B-HLL pacientu grupā pamato blakusparādības, kas attīstījās 147 pacientiem, kas tika iekļauti randomizētā, kontrolētā MabCampath pētījumā, kurā tika nozīmētas tikai šīs zāles devā 30 mg intravenozi trīs reizes nedēļā ne ilgāk kā 12 nedēļas, ietverot devas palielināšanas periodu. Aptuveni 97% pacientu, kuri saņēma pirmreizēju terapiju, novēroja blakusparādības; par blakusparādībām šiem pacientiem visbiežāk tika ziņots pirmajā ārstēšanas nedēļā.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ārstēšanas laikā vai 30 dienu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar MabCampath, katrā sastopamības biežuma grupā sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Citomegalovīrusu virēmija	Pneimonija	Sepse
	Citomegalovīrusu infekcija	Bronhīts	Stafilokoku bakteriēmija
		Faringīts	Tuberkuloze
		Mutes kandidoze	Bronhopneimonija
			<i>Herpes ophthalmicus</i>
			Beta hemolītiska streptokoka infekcija
			Kandidoze
			Dzimumorgānu kandidoze
			Urīnceļu infekcija
			Cistīts
			Rumpja mikoze
			Nazofaringīts
			Rinīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Febrīla neitropēnija	Agranulocitoze
		Neitropēnija	Limfopēnija
		Leikopēnija	Limfadenopātija
		Trombocitopēnija	Deguna asiņošana
		Anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiskas reakcijas
			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Audzēja sabrukšanas sindroms
			Hiperglikēmija
			Kopējo olbaltumvielu samazināšanās
			Anoreksija
Psihiskie traucējumi		Nemiers	
Nervu sistēmas traucējumi		Sinkope	Vertigo
		Galvas reiboņi	
		Trīce	
		Parestēzijas	
		Hipestēzija	
		Galvassāpes	
Acu slimības			Konjunktivīts
Sirds funkcijas traucējumi		Cianoze	Sirds darbības apstāšanās
		Bradikardija	Miokarda infarkts
		Tahikardija	Stenokardija
		Sīnusa tahikardija	Priekškambaru fibrilācija
			Supraventrikulāra aritmija
			Sīnusa bradikardija
			Supraventrikulāras ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Hipertensija	Ortostatiskā hipotensija
			Karstuma viļņi

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			Pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Bronhospazms	Hipoksija
		Aizdusa	Izsvīdums pleiras dobumā
			Disfonija
			Izdalījumi no deguna
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana	Ileuss
		Sāpes vēderā	Diskomforta sajūta mutē
			Diskomforta sajūta vēderā
			Caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene	Alerģisks dermatīts	Niezoši izsitumi
	Izsitumi	Nieze	Makulāri izsitumi
		Hiperhidroze	Eritematozi izsitumi
		Eritēma	Dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	Kaulu sāpes
		Kaulu un muskuļu sāpes	Artralģija
		Muguras sāpes	Kaulu un muskuļu sāpes krūšu kurvja rajonā
			Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Samazināta urīna izdale
			Dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Vājums	Gļotādu iekaisums
	Drebuļi	Astēnija	Eritēma infūzijas vietā
			Lokāla tūska
			Tūska infūzijas vietā
			Savārgums

Ir novērotas akūtas infūzijas reakcijas, kas ietver drudzi, drebuļus, sliktu dūšu, vemšanu, hipotensiju, nogurumu, izsitumus, nātreni, aizdusu, galvassāpes, niezi un caureju. Vairums šo reakciju ir viegli līdz vidēji smagas. Akūtas infūzijas reakcijas parasti rodas pirmajā ārstēšanas nedēļā un pēc tam ievērojami mazinās. Pēc pirmās ārstēšanas nedēļas 3. vai 4. pakāpes infūzijas reakcijas ir sastopamas retāk.

Nevēlamas blakusparādības iepriekš ārstētiem pacientiem

Drošības dati iepriekš ārstētiem B-HLL pacientiem pamatoti ar 149 pacientu datiem, kas tika iekļauti vienas grupas pētījumos ar MabCampath (1., 2. un 3.pētījumā). Vairāk kā 80% iepriekš ārstētu pacientu ir sagaidāmas blakusparādības; visbiežāk novērotās blakusparādības parasti rodas pirmajā ārstēšanas nedēļā.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Sepse	Citomegalovīrusa infekcijas	Bakteriālas infekcijas
	Pneimonija	<i>Pneumocystis jiroveci</i> infekcijas	Vīrusu infekcijas
	<i>Herpes simplex</i>	Pneimonīts	Sēnīšu dermatīts
		Sēnīšu infekcijas	Laringīts
		Kandidoze	Rinīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		<i>Herpes zoster</i>	Onihomikoze
		Abscess	
		Urīnceļu infekcija	
		Sinusīts	
		Bronhīts	
		Augšējo elpošanas ceļu infekcijas	
		Faringīts	
		Infekcijas	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Limfomai līdzīgas patoloģijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija	Febrīla neitropēnija	Kaulu smadzeņu aplāzija
	Trombocitopēnija	Pancitopēnija	Diseminētā intravaskulārā koagulācija
	Anēmija	Leikopēnija	Hemolītiska anēmija, samazināta haptoglobīna koncentrācija
		Limfopēnija	Kaulu smadzeņu darbības nomākums
		Purpura	Deguna asiņošana
			Smaganu asiņošana
			Patoloģiski hematoloģisko izmeklējumu rezultāti
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiskas reakcijas
			Smaga anafilakse un citas paaugstinātas jutības reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	Hiponatriēmija	Hipokalēmija
		Hipokalcēmija	Cukura diabēta saasinājums
		Ķermeņa masas samazināšanās	
		Dehidratācija	
		Slāpes	
Psihiskie traucējumi		Apjukums	Depersonalizācija
		Nemiers	Personības traucējumi
		Depresija	Patoloģiska domāšana
		Miegainība	Impotence
		Bezmiegs	Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Vertigo	Sinkope
		Reiboņi	Patoloģiska gaita
		Trīce	Distonija
		Parestēzijas	Hiperestēzija
		Hipestēzija	Neiropātija
		Hiperkinēzija	Patoloģiska garšas sajūta
		Garšas sajūtas zudums	
Acu slimības		Konjunktivīts	Endoftalmīts
Ausu un labirinta			Kurlums

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
bojājumi			Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Sirdsdarbības apstāšanās
		Tahikardija	Miokarda infarkts
			Sirds priekškambaru fibrilācija
			Supraventrikulāra tahikardija
			Aritmija
			Bradikardija
			Izmaiņas EKG
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Hipertensija	Perifēra išēmija
		Asinsvadu spazmas	
		Piesarkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Elpas trūkums	Hipoksija	Stridor
		Asins splaušana	Sasprindzinājuma sajūta rīklē
		Bronhospazms	Plaušu infiltrācija
		Klepus	Izsvīdums pleiras dobumā
			Pavājināta elpošana
			Elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Gastroenterīts
	Slikta dūša	Čūlainis stomatīts	Čūlas uz mēles
	Caureja	Stomatīts	Smaganu iekaisums
		Sāpes vēderā	Žagas
		Dispepsija	Atraugas
		Aizcietējums	Sausa mute
		Gāzu uzkrāšanās	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcijas traucējumi	
Ādas un zemādas audu slimības	Nieze	Bullozi izsitumi	Makulopapulāri izsitumi
	Nātrene	Eritematozi izsitumi	Ādas izmaiņas
	Izsitumi		
	Hiperhidroze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes	Sāpes kājās
		Mialģija	Hipertonija
		Kaulu sāpes	
		Muguras sāpes	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Hematūrija
			Urīna nesaturēšana
			Vāja urīna plūsma
			Poliūrija
			Izmainīta nieru funkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi	Sāpes krūtīs	Plaušu tūska
	Drudzis	Gripai līdzīgi simptomi	Perifēra tūska
	Vājums	Gļotādu iekaisums	Periorbitāla tūska
		Mutes tūska	Gļotādu čūlas
		Tūska	Hematomas infūzijas vietā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
		Astēnija	Dermatīts infūzijas vietā
		Savārgums	Sāpes infūzijas vietā
		Ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta	
		Reakcijas infūzijas vietā	
		Sāpes	

Novēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā

Ar infūziju saistītās blakusparādības: novērotas nopietnas un dažkārt fatālas reakcijas, tai skaitā bronhospazms, hipoksija, gļibonis, plaušu infiltrāti, akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS), elpošanas apstāšanās, miokarda infarkts, aritmijas, akūta sirds mazspēja un sirdsdarbības apstāšanās. Pēc MabCampath ievadīšanas ir ziņots par smagām anafilaktiskām un citām paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaktisko šoku un angioneirotisko tūsku. Šos simptomus var atvieglot vai izvairīties no tiem, ja ievada premedikāciju un devu palielina pakāpeniski (skatīt apakšpunktu 4.4).

Infekcijas un infestācijas: pēcreģistrācijas uzraudzībā novērotas nopietnas un dažreiz fatālas vīrusu, (piem., adenovīrusa, paragripas, B hepatīta un progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)), bakteriālas (to skaitā tuberkulozes un atipisku mikobaktēriju, nokardiozes), protozoju izraisītas (piem., *toxoplasma gondii*) un sēnīšu infekcijas (piem., rinocerebrāla mukormikoze), tai skaitā arī tās, kas saistītas ar latentu infekciju reaktivāciju). Ieteiktā infekciju profilaktiskā terapija efektīvi samazināja PCP un herpes infekcijas risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Novērotas ar EBV saistītas limfoproliferatīvas patoloģijas, kas dažos gadījumos ir bijušas letālas.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: ziņots par smagu asiņošanu.

Imūnās sistēmas traucējumi: ir ziņots par nopietnām un dažkārt fatālām autoimūna rakstura parādībām, tai skaitā autoimūnu hemolītisko anēmiju, autoimūnu trombocitopēniju, aplastisku anēmiju, *Guillain Barré* sindromu un hroniskām tā formām, hronisku iekaisīgu demielinizējošu poliradikuloneiropātiju. Ir novēroti arī pozitīvi Kumbasa testa rezultāti un fatāla ar transfūziju saistīta transplantāta atgrūšanas slimība (TAGVHD).

Vielmaiņas un uztures traucējumi: ir novērots audzēja sabrukšanas sindroms ar fatālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi: pacientiem ar trombocitopēniju retos gadījumos ir aprakstīta intrakraniāla asiņošana ar fatālu iznākumu.

Sirds slimības: pacientiem, kuri agrāk ir saņēmuši potenciāli kardiotoxiskas zāles, ir novērota sastrēguma sirds mazspēja, kardiomiopātija un samazināts sirds izviedes frakcijas tilpums.

4.9 Pārdozēšana

Pacienti saņēma atkārtotas MabCampath devas līdz pat 240 mg. Šiem pacientiem biežāk novēroja 3. un 4. smaguma pakāpes blakusparādības, piemēram, drudzi, hipotensiju un anēmiju. Specifisks MabCampath antidots nav zināms. Ārstē, pārtraucot MabCampath lietošanu un ordinējot balstterapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC04.

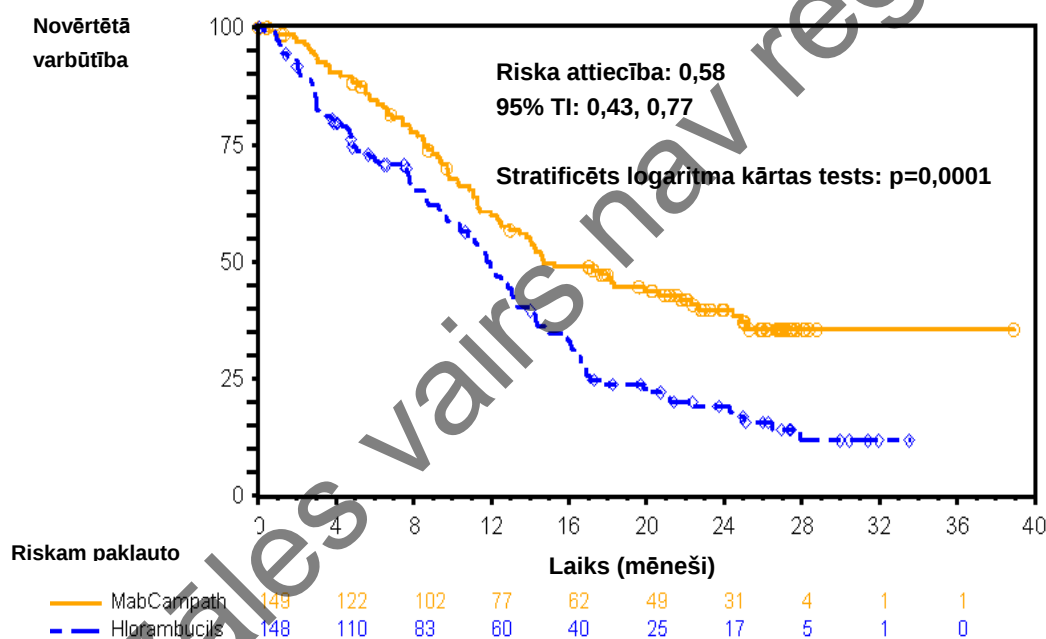
Alemtuzumabs ir ar gēnu inženierijas metodi iegūta, 21-28 kD limfocītu šūnu virsmas glikoproteīnu (CD52) specifiska, humanizēta IgG1 kapa monoklonāla antivielas, kas galvenokārt veidojas normālu un ļaundabīgu perifēro asiņu B un T limfocītu virsmās. Alemtuzumabs tika radīts, ievadot sešus komplementaritāti determinējošus IgG2a žurku monoklonālo antivielu fragmentus cilvēka IgG1 imūnglobulīna molekulā.

Alemtuzumabs izraisa limfocitolīzi, saistoties ar CD52, spēcīgu nemodulējošu antigēnu, kas atrodas galvenokārt uz visu B un T limfocītu, kā arī monocītu, timocītu un makrofāgu virsmām. Antivielas sekmē limfocitolīzi, fiksējot komplementu, kā arī ar antivielu atkarīgu šūnu citotoksicitātes starpniecību. Antigēnu atrod nelielai daļai (< 5%) granulocītu, bet neatrod eritrocītiem un trombocītiem. Alemtuzumabs nerada bojājumu hematopoēzes cilmes šūnām vai priekšteču šūnām.

Pirmreizēji ārstēti B-HLL pacienti

MabCampath drošība un efektivitāte tika izvērtēta 3. fāzes atklātā, randomizētā, salīdzinošā pētījumā pirmreizējiem (iepriekš neārstētiem) B-HLL pacientiem I-IV stadijā pēc Raja klasifikācijas, kuriem nepieciešama ārstēšana (4. pētījums). Izvērtējot primāro mērķa kritēriju – dzīvildzi bez slimības progresēšanas, tika pierādīts, ka MabCampath pārspēj hlorambucilu (skatīt 1. attēlu)

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pirmreizēju pacientu pētījumā (sadalījums pa ārstēšanas grupām)



Sekundārie mērķa kritēriji bija pilnīgo atbildes reakciju (PR) un kopējo atbildes reakciju (PR vai daļējo atbildes reakciju) skaits, izmantojot 1996 NCIWG kritērijus, atbildes reakcijas ilgums, laiks līdz alternatīvai ārstēšanai un abu ārstēšanas grupu drošība.

Pirmreizējo pacientu populācijas un iznākumu kopsavilkums

	Neatkarīgs atbildes reakcijas rādītāja un ilguma apskats		
	MabCampath n=149	Hlorambucils n=148	P vērtība
Vidējais vecums (gados)	59	60	Nav piemērojams
Slimības III/IV stadija pēc Raja klasifikācijas	33,6%	33,1%	Nav piemērojams

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	83,2%	55,4%	<0,0001*
Pilnīga atbildes reakcija	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD (minimālu slimības atlieku) negatīvi****	7,4%	0,0%	0,0008*
Daļēja atbildes reakcija	59,1%	53,4%	Nav piemērojams
Atbildes reakcijas ilgums**, PR vai DR (mēneši)	N=124 16,2 (11,5, 23,0)	N=82 12,7 (10,2, 14,3)	Nav piemērojams
K-M vidējais (95% ticamības intervāls)			
Laiks līdz alternatīvai ārstēšanai (mēneši)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
K-M vidējais (95% ticamības intervāls)			

*Pirsona H² kvadrāta tests vai *Exact tests*

** Labākās atbildes reakcijas ilgums

*** Logaritma kārtas tests, stratificēts atbilstoši grupai pēc Raja klasifikācijas (I-II stadija, salīdzinot ar III-IV stadiju)

**** izmantojot 4 krāsu plūsmu

Citoģenētiskās analīzes pirmreizējiem B-HLL pacientiem

Aizvien biežāk tiek uzskatīts, ka B-HLL citoģenētiskais profils sniedz svarīgu prognostisku informāciju un var paredzēt atbildes reakciju uz noteiktiem ārstēšanas veidiem. Pirmreizēji ārstētiem pacientiem (n=282), kuriem 4. pētījumā bija pieejami sākuma stāvokļa citoģenētiskie (FISH) dati, 82% tika konstatētas hromosomu aberācijas, bet normāls kariotips tika konstatēts 18% gadījumu.

Hromosomu aberācijas tika klasificētas atbilstoši Dohnera (*Döhner*) hierarhijas modelim. Pirmreizēji ārstēto pacientu, kas ārstēšanā saņēma vai nu MabCampath, vai hlorambucilu, vidū bija 21 pacients ar 17p delēciju, 54 pacienti ar 11q delēciju, 34 pacienti ar trisomiju 12, 51 pacients ar normālu kariotipu un 67 pacienti ar izolētu 13q delēciju.

Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija lielāks MabCampath ārstēšanas grupā pacientiem ar jebkādu 11q delēciju (87%, salīdzinot ar 29%; $p<0,0001$) vai izolētu 13q delēciju (91%, salīdzinot ar 62%; $p=0,0087$) salīdzinājumā ar hlorambucila ārstēšanas grupu. Pacientiem, kuriem bija 17p delēcija un kas ārstēšanā saņēma MabCampath, novēroja kopējā atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās tendenci (64%, salīdzinot ar 20%; $p=0,0805$). Pilnīgas remisijas arī vairāk novēroja pacientiem ar 13q delēciju un MabCampath terapiju (27%, salīdzinot ar 0%; $p=0,0009$). Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija ilgāka pacientiem ar izolētu 13q delēciju un MabCampath terapiju (24,4, salīdzinot ar 13,0 mēnešiem; $p=0,0170$, stadiju klasifikācija pēc Raja). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanos novēroja pacientiem ar 17p delēciju, trisomiju 12 un normālo kariotipu; šis rādītājs nesasniedza nozīmīgumu mazā parauga izmēra dēļ.

CMV novērtēšana, izmantojot PQR

Pacientiem, kas piedalījās randomizētā, kontrolētā pētījumā pirmreizēji ārstētiem pacientiem (4. pētījums) un bija iekļauti MabCampath grupā, reizi nedēļā tika pārbaudīts CMV, izmantojot PQR (polimerāzes ķēdes reakcijas) analīzi – pārbaudes tika veiktas no ārstēšanas uzsākšanas brīža līdz tās pabeigšanai un reizi 2 nedēļās pirmajos 2 mēnešos pēc ārstēšanas pabeigšanas. Šajā pētījumā par asimptomātisku izolētu CMV infekciju, kuras gadījumā bija pozitīva PQR, tika ziņots 77/147 (52,4%) pacientu, kas ārstēšanā saņēma MabCampath; par simptomātisku CMV infekciju tika ziņots retāk – 23/147 pacientiem, kas ārstēšanā saņēma MabCampath (16%). 36/77 (46,8%) pacientu MabCampath grupā ar asimptomātisku CMV infekciju, kuras gadījumā bija pozitīva PQR, saņēma pretvīrusu terapiju un 47/77 (61%) no šiem pacientiem tika pārtraukta ārstēšana ar MabCampath. Asimptomātiskai CMV infekcijai ar pozitīvu PQR vai simptomātiskai CMV infekcijai ar pozitīvu PQR ārstēšanas ar MabCampath laikā nebija nosakāmas ietekmes uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas.

Iepriekš ārstēti B-HLL pacienti

MabCampath efektivitātes noteikšana pamatojas uz kopējo atbildes reakciju un dzīvildzes rādītājiem. Šajā tabulā apkopoti rezultāti, kas iegūti trīs nekontrolētos B-HLL pētījumos.

Efektivitātes parametri	1. pētījums	2. pētījums	3. pētījums
Pacientu skaits	93	32	24
Diagnostiskā grupa	B-HLL pacienti, kas saņēmuši alkilējošus līdzekļus un kuri nav reaģējuši uz fludarabīnu	B-HLL pacienti, kuriem nav panākta atbildes reakcija vai kuriem novērots recidīvs pēc standarta ķīmijterapijas	B-HLL (plus PLL) pacienti, kuriem nav panākta atbildes reakcija vai kuriem novērots recidīvs pēc terapijas ar fludarabīnu
Vidējais vecums (gados)	66	57	62
Slimības raksturs (%)			
III/IV stadija pēc Raja	76	72	71
B simptomi	42	31	21
Iepriekšējā terapija (%):			
Alkilējoši līdzekļi	100	100	92
Fludarabīns	100	34	100
Iepriekšējo kursu skaits (robežās)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Sākotnējais dozēšanas režīms	Pakāpeniska devas palielināšana no 3 mg līdz 10 mg un līdz 30 mg	Pakāpeniska devas palielināšana no 10 līdz 30 mg	Pakāpeniska devas palielināšana no 10 līdz 30 mg
Beigu dozēšanas režīms	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā	30 mg i.v. 3 reizes nedēļā
Kopējais atbildes reakciju rādītājs (%)	33	21	29
(95% ticamības intervāls)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Pilnīga atbilde	2	0	0
Daļēja atbilde	31	21	29
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos)	7	7	11
(95% ticamības intervāls)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Vidējais laiks līdz atbildes reakcijai (mēnešos)	2	4	4
(95% ticamības intervāls)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēnešos)	4	5	7
(95% ticamības intervāls)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Dzīvildze (mēnešos):			
(95% ticamības intervāls)			
Visi pacienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienti ar atbildes reakciju	33 (26-NS)	44 (28-NS)	36 (19-NS)

NS = nav sasniegta

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika tika aprakstīta B šūnu hroniskas limfocitāras leikozes (B-HLL) pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši MabCampath un kuri nav reaģējuši uz iepriekšēju terapiju ar purīna analogiem. MabCampath ievadīja 2 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ieteiktajā dozēšanas režīmā, sākot ar 3 mg un palielinot līdz 30 mg 3 reizes nedēļā līdz 12 nedēļām. MabCampath farmakokinētika veidoja divdaļīgu modeli un demonstrēja nelineāru eliminācijas kinētiku. Pēc pēdējās 30 mg devas vidējais sadalījuma tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 0,15 l/kg (robežās: 0,1-0,4 l/kg), norādot, ka sadalījums galvenokārt bija ekstracelulārā šķidrums un plazmas nodalījumā. Sistēmas klīrenss

samazinājās līdz ar atkārtotu ievadīšanu sakarā ar samazinātu receptoru noteiktu klīrensu (piem., CD52 receptoru zudums perifērijā). Līdz ar atkārtotu ievadīšanu un sekojošu plazmas koncentrācijas akumulāciju eliminācijas rādītājs tuvojās nullei. Pusperiods bija 8 stundas (robežās: 2-32 stundas) pēc pirmās 30 mg devas un 6 dienas (robežās: 1-14 dienas) pēc pēdējās 30 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta apmēram pēc 6 nedēļu lietošanas. Ievērojama atšķirība sievietēm un vīriešiem farmakokinētikas ziņā, kā arī vecuma ietekme uz farmakokinētiku netika novērota.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Alemtuzumaba preklīniskais izvērtējums dzīvniekiem aprobežojas ar *cynomolgus* pērtiķu pētījumiem, jo neprimātu sugām nav CD52 antigēna ekspresijas.

Limfocitopēnija bija visbiežākais ar terapiju saistītais efekts šīm sugām. Atkārtotu devu pētījumā, salīdzinot ar atsevišķu devu pētījumiem, novēroja nelielu kumulatīvu efektu uz limfocītu skaita samazināšanās pakāpi. Pārtraucot lietošanu, limfocītu skaita samazināšanās ātri normalizējās. 30 dienas katru dienu ievadot intravenozi vai zem ādas, novēroja atgriezenisku neitropēniju, pēc atsevišķas devas ievadīšanas vai ikdienas ievadīšanas 14 dienas, neitropēniju nenovēroja. Kaulu smadzeņu histopatoloģiskajā izmeklēšanā izteiktas, ar terapiju saistītas izmaiņas nekonstatēja. Atsevišķas 10 un 30 mg/kg devas pēc intravenozas ievadīšanas izraisīja vidēji smagu vai smagu devas atkarīgu hipotensiju vienlaikus ar nelielu tahikardiju.

MabCampath Fab saistīšanos novēroja limfocītajos audos un mononukleārajā fagocītu sistēmā. Izteiktu Fab saistīšanos novēroja arī vīriešu reproduktīvajā sistēmā (sēklinieku piedēklī, spermā, sēklas pūslīšos) un ādā.

Augšminētos toksicitātes pētījumos nekonstatēja jebkādu citu atradi, kas būtiski ietekmētu klīnisko pielietojumu.

Īstermiņa vai ilgtermiņa MabCampath kancerogēneses un mutagēneses pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Dinātrija edetāts
Polisorbāts 80
Kālija hlorīds
Kālija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Nesaderība ar citām zālēm nav zināma. Tomēr MabCampath infūzijas šķīdumam pievienot citas zāles, kā arī citas zāles vienlaicīgi ievadīt caur to pašu infūzijas sistēmu nav atļauts.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 3 gadi

Pagatavots šķīdums: MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus. MabCampath jāizlieto 8 stundu laikā pēc šķīduma pagatavošanas. Šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 15°C-30°C vai ledusskapī. Tas

pieļaujams tikai gadījumos, kad šķīdums tiek pagatavots stingri aseptiskos apstākļos un tiek aizsargāts no gaismas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs 1. hidrolītiskās klases 2 ml stikla flakons ar gumijas aizbāzni, kas satur 1 ml koncentrāta.

Iepakojuma lielums: kartona iepakojums ar 3 flakoniem.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas jānovērtē, vai flakona saturs nesatur sīkas vielas daļiņas un nav mainījusies krāsa. Ja redzamas sīkas vielas daļiņas vai koncentrāts mainījis krāsu, flakonu nedrīkst lietot.

MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc MabCampath intravenozai infūzijai jāpagatavo, izmantojot aseptisku tehniku, un pagatavotais šķīdums infūzijai jāizlieto 8 stundu laikā pēc tā pagatavošanas un jāsargā no gaismas. Nepieciešamais flakona saturs daudzums jāpievieno 100 ml nātrija hlorīda 9mg/ml (0,9%) šķīdumam infūzijām vai 5% glikozes šķīdumam infūzijām. Maisījš saudzīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu. Pagatavotais šķīdums jā saglabā sterils, jo tas nesatur pretmikrobu konservantus.

Citas zāles nedrīkst pievienot MabCampath infūzijas šķīdumam, kā arī vienlaikus ievadīt caur to pašu intravenozo sistēmu (skatīt apakšpunktu 4.5).

MabCampath šķīdums jāpagatavo un ar to jārikojas piesardzīgi. Lai izvairītos no zāļu iedarbības, plīstot flakonam vai citu iemeslu rezultātā nejausi izplūstot šķīdumam, ieteicams lietot lateksa cimdus un aizsargbrilles. Grūtnieces un sievietes, kas plāno grūtniecību, nedrīkst rīkoties ar MabCampath.

Jāievēro norādījumi par pareizu pagatavošanu un iznīcināšanu. Ar šķīdumu notraipītie vai izlietotie materiāli jāiznīcina sadedzinot.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/193/002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 06/07/2001

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 10/07/2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN
RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR
SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Beļģija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Vācija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts regulējošām institūcijām par izglītojošā bukleta detaļām.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visiem ārstiem, kas izraksta MabCampath, ir piegādāti šādi veselības aprūpes speciālista informatīvie materiāli:

- Izglītojošais buklets,
- Zāļu apraksts (ZA), lietošanas instrukcija un marķējuma teksts.

Izglītošajā bukletā jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem punktiem

- Oportūnistisko infekciju, īpaši CMV virēmijas, risks.
- Ieteikums izvairīties vakcinēties ar dzīvo vīrusu vakcīnām vismaz 12 mēnešus pēc ārstēšanas ar MabCampath.
- Ar infūziju saistīto reakciju risks:
 - premedikācijas nepieciešamība,
 - ka zāļu ievadīšanas laikā jābūt pieejamiem līdzekļiem paaugstinātas jutības reakcijas ārstēšanai, tai skaitā reanimācijas aprīkojumam,
 - ka ar infūziju saistīto reakciju risks ir augstāks pirmajā ārstēšanas nedēļā,
 - ka, ja reakcija ir vidēji smaga vai smaga, jāturpina lietot iepriekšējās devas (t.i., nedrīkst palielināt devu), kamēr katrai devai ir laba panesamība,
 - ka, ja ārstēšanas pārtraukums ir ilgāks nekā 7 dienas, tad MabCampath lietošana jāatsāk, pakāpeniski palielinot devu.

• CITI NOSACĪJUMI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās iesniegt ikgadējo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu, ja vien Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) nav noteikusi savādāk.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas apliecības pieteikuma 1.8.2. modulī apstiprinātajai riska vadības plāna (RVP) 3.3 versijai un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, saskaņojot ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MabCampath 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Alemtuzumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens mililitrs satur 10 mg alemtuzumaba.
Viena ampula satur 30 mg alemtuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pārējās sastāvdaļas:
Dinātrijs edetāts, polisorbāts 80, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
3 ampulas pa 3 ml
30 mg/3 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Par lietošanai sagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku lasiet zāļu lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Notraipītais vai izlietotais materiāls jāiznīcina sadedzinot.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/193/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA AMPULA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

MabCampath 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Alemtuzumab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

30 mg/3 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

MabCampath 30 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Alemtuzumab

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens mililitrs satur 30 mg alemtuzumaba.
Viens flakons satur 30 mg alemtuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pārējās sastāvdaļas:
Dinātrijs edetāts, polisorbāts 80, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
3 flakoni pa 1 ml
30 mg/ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Par lietošanai sagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku lasiet zāļu lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Notraipītais vai izlietotais materiāls jāiznīcina sadedzinot.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/193/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

MabCampath 30 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Alemtuzumab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

30 mg/ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

MabCampath 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Alemtuzumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir MabCampath un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms MabCampath lietošanas
3. Kā lietot MabCampath
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MabCampath
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR MABCAMPATH UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

MabCampath lieto hroniskas limfoleikozes (HLL), limfocītu (balto asins šūnu veids) vēža, pacientu ārstēšanai. To lieto pacientiem, kuriem kombinētā ārstēšana, tai skaitā ar fludarabīnu (citas zāles, ko lieto leikozes gadījumā), nav piemērota.

MabCampath aktīvā viela alemtuzumabs ir monoklonālā antivielā. Monoklonālā antivielā ir antivielā (olbaltumvielas veids), kas izveidota, lai tā pazītu un saistītos ar specifiskām struktūrām (sauktām par antigēniem), kas atrodas uz noteiktu organisma šūnu virsmas. HLL gadījumā tiek ražoti pārāk daudz limfocīti. Alemtuzumabs ir veidots, lai saistītos ar glikoproteīnu (olbaltumviela, kas klāta ar cukura molekulām), kas atrodams uz limfocītu virsmas. Saistīšanās rezultātā limfocīti iet bojā, un tas palīdz kontrolēt HLL.

2. PIRMS MABCAMPATH LIETOŠANAS

Nelietojiet MabCampath, ja Jums (ja esat):

- ir alerģija pret alemtuzumabu vai līdzīgas izcelsmes olbaltumvielām vai kādu citu MabCampath sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6. „Sīkāka informācija”). Ārsts sniegs Jums atbilstošu informāciju
- ir kāda infekcija,
- ir HIV,
- ir aktīvs sekundārs ļaundabīgs audzējs,
- esat grūtniece (skatīt arī „Grūtniecība”).

Īpaša piesardzība, lietojot MabCampath, nepieciešama šādos gadījumos:

Ja **pirmo reizi lietojat** MabCampath, drīz pēc pirmajām infūzijām Jums var parādīties blakusparādības (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Terapijai turpinoties, šīs blakusparādības pakāpeniski samazināsies.

Jums var tikt ordinēti

- **steroidi, antihistamīna vai analgētiskie līdzekļi** (drudža terapijai), lai palīdzētu mazināt dažas no tām.

MabCampath devu nedrīkst palielināt, kamēr blakusparādības nav samazinātas.

Terapija ar MabCampath var mazināt Jūsu dabiskās spējas pretoties infekcijām.

- var tikt ordinētas antibiotikas un pretvīrusu līdzekļi, kas nodrošinās īpašu aizsardzību.

MabCampath terapijas laikā un vismaz 2 mēnešu pēc tās Jums pārbaudīs noteikta veida vīrusu infekcijas, ko sauc par *CMV (citomegalovīrusu)*, simptomus.

Jūsu ārsts Jūs rūpīgi novēros, ja:

- Jums ir **sirds slimība vai sāpes krūtīs** un/vai Jūs saņemat terapiju **paaugstināta asinsspiediena** mazināšanai, jo MabCampath var pasliktināt šo slimību gaitu. Pacienti šādā stāvoklī var būt paaugstināta sirdslēkmes iespēja;
- Jūs agrāk esat saņēmis **kīmijterapiju** vai esat ārstēts ar **parastajām zālēm**, kas rada augstu sirds bojājumu risku, MabCampath lietošanas laikā ārsts var vēlēties kontrolēt Jūsu sirds funkciju (EKG, sirds darbības ātrums un ķermeņa masa);
- Jums ir citas blakusparādības, visbiežāk izmaiņas asinīs pēc MabCampath terapijas. Jūsu ārsts rūpīgi novēros ārstēšanas efektivitāti un uzlabošanos, regulāri Jūs izmeklējot un ņemot asins paraugus asins analīzei;
- Jums ir vairāk par 65 gadiem, jo zāļu panesība Jums var būt sliktāka kā citiem pacientiem.

Infūzijas laikā Jums var būt **alerģiska vai paaugstinātas jutības reakcija** pret MabCampath šķīdumu, īpaši pret tā sastāvā esošo olbaltumu. Ja tā notiks, ārsts nozīmēs Jums ārstēšanu.

Tā kā pastāv letālas reakcijas iespējamība, ja pēc MabCampath terapijas tiek **pārliets** jebkāds asins preparāts, Jums ieteicams pārrunāt ar savu ārstu **asins preparāta apstarošanu** pirms pārlišanas. Informējiet savu ārstu, ja pēc pārlišanas izjūtat jebkādu neparastu simptomu.

MabCampath nav ieteicams lietot pacientiem, kuri jaunāki par 17 gadiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Jums **nevajadzētu** lietot MabCampath 3 nedēļas pēc jebkura **cita pretvēža līdzekļa** lietošanas.

Jums arī nevajadzētu vakcinēties ar dzīvu vīrusu vakcīnu ārstēšanas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Konsultējieties ar ārstu pirms jebkuras vakcinācijas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā MabCampath lietot nav atļauts, tāpēc, ja esat:

- grūtniece vai Jums ir aizdomas par grūtniecību, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- sieviete reproduktīvā vecumā vai fertils vīrietis, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām.

Zīdīšanas periods

Uzsākot terapiju, jāpārtrauc krūts barošana un to nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, pēc konsultācijas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par MabCampath ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr Jums jābūt piesardzīgam, jo ir novēroti apjukuma un miegainības gadījumi. Jautājiert padomu savam ārstam.

3. KĀ LIETOT MABCAMPATH

MabCampath tiek ordinēts ievadīšanai vienā no Jūsu vēnām pilinot (sk. arī „Informācija medicīnas un veselības aprūpes profesionāļiem”).

Lai viss vajadzīgais MabCampath daudzums nokļūtu asinīs, katru reizi būs nepieciešamas apmēram 2 stundas.

Ārstēšana ar MabCampath var ilgt pat līdz **12 nedēļām**, atkarībā no Jūsu stāvokļa uzlabošanās.

Pirmajā nedēļā Jūsu ārsts palielinās MabCampath devu lēnām, lai samazinātu iespējamo blakusparādību risku un uzlabotu Jūsu organisma MabCampath panesību.

Ja Jums terapijas sākumā parādās blakusparādības, nelielās sākuma devas var atkārtot, kamēr blakusparādības mazinās vai izzūd. Ārsts Jūs rūpīgi novēros un noteiks atbilstošo MabCampath daudzumu, ko Jūs saņemsiet visa terapijas kursa laikā.

Ja MabCampath ievadīts vairāk nekā nepieciešams

Ja Jums būs kādas blakusparādības, Jūsu ārsts nodrošinās atbilstošu ārstēšanu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, MabCampath var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lai palīdzētu mazināt blakusparādības, ārsts var Jums ordinēt citas zāles vai mainīt devu (skatīt 2. sadaļu „Īpaša piesardzība”).

Smagas blakusparādības, tajā skaitā apgrūtināta elpošana, plaušu iekaisums, izteikta aizdusa, ģībonis, sirdslēkme, zems sarkano asins šūnu un trombocītu skaits, infekcijas, asiņošana smadzenēs (intrakraniāla hemorāģija), ir izraisījušas letālu iznākumu. Slimības, kas saistītas ar imūnās sistēmas pārmērīgu aktivitāti, kad imūnsistēma cīnās pret savu organismu, var izraisīt zemu sarkano asins šūnu skaitu, zemu trombocītu skaitu un/vai zemu leikocītu skaitu, kā arī nervu bojājumus, kas arī var izraisīt letālu iznākumu. **Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja novērojat jebkādas no šīm blakusparādībām.**

Turklāt ir aprakstīti analīžu (Kumbsa tests) rezultāti, kas norāda par antivielu klātbūtni, kas spēj sagraut sarkanās asins šūnas.

Ļoti biežas blakusparādības (novērotas vismaz 1 no 10 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā)
Parasti viena vai vairākas no šīm blakusparādībām rodas pirmajā nedēļā pēc terapijas uzsākšanas:

- drudzis, drebuļi, svīšana, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana, zems asinsspiediens, samazināts balto/sarkano asinsšūnu skaits, infekcijas, tai skaitā pneimonija un asins saindēšanās, kairinājums un/vai čulgas mutes apvidū, samazināts trombocītu skaits, nogurums, izsitumi, nieze, pacēlumi uz ādas sarkanā krāsā, elpas trūkums, galvassāpes, caureja un apetītes zudums.

Parasti tās ir viegli vai mēreni izteiktas un pakāpeniski izzūd ārstēšanas laikā.

Biežas blakusparādības (novēro 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā):

- augsts asinsspiediens, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība, sirdsklauves, asinsvadu spazmas,
- sejas piesarkums, asinsizplūdumi ādā,
- garšas izmaiņas,
- samazināta pieskāriena sajūta,
- reibonis, griešanās sajūta, ģībšana, neprecīzas kustības, nemiers,
- acu iekaisums (piemēram, konjunktivīts),
- durstīšanas vai dedzināšanas sajūta ādā,
- aknu funkcijas traucējumi, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās,
- plaušu, rīkles un/vai blakusdobumu iekaisums, kairinājums un/vai infiltrācija, samazināts skābekļa daudzums orgānos, klepus, klepus ar asins piejaukumu,
- asiņošana vēdera dobumā (piemēram, kuņģī vai zarnās),
- reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā apsārtums, tūska, sāpes, zilumu veidošanās, iekaisums,
- vispārēja slikta pašsajūta, nespēks, sāpes dažādās ķermeņa daļās (muskulos, krustos, krūtīs, kaulos, locītavās, kuņģī un zarnās),
- svara zudums, dehidratācija, slāpes, apakšējo ekstremitāšu pietūkums, temperatūras sajūtas izmaiņas, zems kalcija vai nātrija līmenis asinīs,
- gripai līdzīgi simptomi,
- abscess, ādas apsārtums vai alerģiskas ādas reakcijas, čūlas uz ādas,
- apjukums, nemiers, depresija, bezmiegs.

Retākas blakusparādības (novēro 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā):

- kaulu smadzeņu bojājumi,
- sirdsdarbības traucējumi (sirds apstāšanās, sirdslēkme, sastrēguma sirds mazspēja, neregulāra sirds darbība),
- asins izmaiņas (patoloģiska asins recēšana, samazināts olbaltuma daudzums, pazemināts kālija daudzums),
- augsts cukura līmenis asinīs, diabēta pasliktināšanās,
- smaganu iekaisums un asiņošana, čūlas uz mēles, deguna asiņošana,
- šķidrums plaušās, apgrūtināta elpošana, griezīgas skaņas elpošanas laikā, izdalījums no deguna, plaušu patoloģijas, izmaiņas limfmezglos,
- nervozitāte, patoloģiska domāšana,
- pietūkums ap acīm,
- zvanīšana ausīs, kurlums,
- žagas, atraugas,
- aizsmakums,
- nieru funkcijas traucējumi,
- tievo zarnu paralīze,
- impotence,
- nestabilitāte, paaugstināts muskuļu tonuss,
- neparasti pastiprināta vai savāda jutība pret pieskārieniem,

- patoloģiskas sajūtas/izjūtas vai kustības,
- sāpes urinējot, urīna plūsmas samazināšanās, palielināts urinēšanas biežums, asinis urīnā, urīna nesaturēšana,
- audzēja sabrukšanas sindroms (vielmiņas traucējums, kas var sākties ar sāpēm sānos un asins piejaukumu urīnā).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT MABCAMPATH

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot MabCampath pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā kartona iepakojuma un ampulas marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

MabCampath jāizlieto 8 stundu laikā pēc šķīduma pagatavošanas. Šajā laikā šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 15°C-30°C vai ledusskapī.

Nelietojiet MabCampath, ja pirms lietošanas tajā pamanāt vielu daļiņas vai krāsas maiņu,

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Jūsu veselības aprūpes speciālists likvidēs ilgāk vairs nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko MabCampath satur

Aktīvā viela ir alemtuzumabs.

Viens mililitrs satur 10 mg alemtuzumaba. Viena ampula satur 30 mg alemtuzumaba.

Pārējās sastāvdaļas ir dinātrijs edetāts, polisorbāts 80, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts un ūdens injekcijām.

MabCampath ārējais izskats un iepakojums

MabCampath ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai stikla ampulā.

Vienā MabCampath iepakojumā 3 ir ampulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Pirmajā ārstēšanas nedēļā, 1.dienā ievada 3 mg MabCampath, 2. dienā 10 mg un 3.dienā 30 mg, atkarībā no panesamības. MabCampath jāievada 30 mg trīs reizes nedēļā pārdienās, maksimāli līdz 12 nedēļām.

Pirms ievadīšanas vizuāli jānovērtē, vai ampulas saturā nav sīkas vielas daļiņas un nav mainījusies krāsa. Ja redzamas sīkas vielas daļiņas vai šķīdums mainījis krāsu, ampulu nedrīkst lietot.

MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc, sagatavojot MabCampath intravenozai lietošanai, ieteicams izmantot aseptisku tehniku un pagatavoto infūzijas šķīdumu izlietot 8 stundu laikā pēc pagatavošanas, sargājot to no gaismas. Nepieciešamais ampulas saturs daudzums jāpievieno 100 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumam infūzijām vai 5% glikozes šķīdumam infūzijām caur sterilu, bezšķiedru 5 µm filtru ar vāju proteīnu saistību. Maisījš saudzīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu. Pagatavotais šķīdums jā saglabā sterils, jo tas nesatur pretmikrobu konservantus.

Citas zāles nedrīkst pievienot MabCampath infūzijas šķīdumam, kā arī vienlaikus ievadīt caur to pašu intravenozo sistēmu.

MabCampath šķīdums jāpagatavo un ar to jārīkojas piesardzīgi. Lai izvairītos no zāļu iedarbības, plīstot ampulai vai citu iemeslu rezultātā nejauši izplūstot šķīdumam, ieteicams lietot lateksa cimdus un aizsargbrilles. Grūtnieces un sievietes, kas plāno grūtniecību, nedrīkst rīkoties ar MabCampath.

Jāievēro norādījumi par pareizu pagatavošanu un iznīcināšanu. Ar šķīdumu notraipītie vai izlietotie materiāli jāiznīcina sadedzinot.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

MabCampath 30 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Alemtuzumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir MabCampath un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms MabCampath lietošanas
3. Kā lietot MabCampath
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MabCampath
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR MABCAMPATH UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

MabCampath lieto hroniskas limfoleikozes (HLL), limfocītu (balto asins šūnu veids) vēža, pacientu ārstēšanai. To lieto pacientiem, kuriem kombinētā ārstēšana, tai skaitā ar fludarabīnu (citas zāles, ko lieto leikozes gadījumā), nav piemērota.

MabCampath aktīvā viela alemtuzumabs ir monoklonālā antivielā. Monoklonālā antivielā ir antivielā (olbaltumvielas veids), kas izveidota, lai tā pazītu un saistītos ar specifiskām struktūrām (sauktām par antigēniem), kas atrodamas uz noteiktu organisma šūnu virsmas. HLL gadījumā tiek ražoti pārāk daudz limfocīti. Alemtuzumabs ir veidots, lai saistītos ar glikoproteīnu (olbaltumviela, kas klāta ar cukura molekulām), kas atrodams uz limfocītu virsmas. Saistīšanās rezultātā limfocīti iet bojā, un tas palīdz kontrolēt HLL.

2. PIRMS MABCAMPATH LIETOŠANAS

Nelietojiet MabCampath, ja Jums (ja esat):

- ir alerģija pret alemtuzumabu vai līdzīgas izcelsmes olbaltumvielām vai kādu citu MabCampath sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6. „Sīkāka informācija”). Ārsts sniegs Jums atbilstošu informāciju
- ir kāda infekcija,
- ir HIV,
- ir aktīvs sekundārs ļaundabīgs audzējs,
- esat grūtniece (skatīt arī „Grūtniecība”).

Īpaša piesardzība, lietojot MabCampath, nepieciešama šādos gadījumos:

Ja **pirmo reizi** lietojat MabCampath, drīz pēc pirmajām infūzijām Jums var parādīties blakusparādības (skatīt apakšpunktu 4. „Iespējamās blakusparādības”). Terapijai turpinoties, šīs blakusparādības pakāpeniski samazināsies.

Jums var tikt ordinēti

- steroīdi, antihistamīna vai analgētiskie līdzekļi (drudža terapijai), lai palīdzētu mazināt dažas no tām.

MabCampath devu nedrīkst palielināt, kamēr blakusparādības nav samazinātas.

Terapija ar MabCampath var mazināt Jūsu dabiskās spējas pretoties infekcijām.

- var tikt ordinētas antibiotikas un pretvīrusu līdzekļi, kas nodrošinās īpašu aizsardzību.

MabCampath terapijas laikā un vismaz 2 mēnešu pēc tās Jums pārbaudīs noteikta veida vīrusu infekcijas, ko sauc par *CMV (citomegalovīrusu)*, simptomus.

Jūsu ārsts Jūs rūpīgi novēros, ja:

- Jums ir **sirds slimība vai sāpes krūtīs** un/vai Jūs saņemat terapiju **paaugstināta asinsspiediena** mazināšanai, jo MabCampath var pasliktināt šo slimību gaitu. Pacienti šādā stāvoklī var būt paaugstināta sirdslēkmes iespēja;
- Jūs agrāk esat saņēmis **ķīmijterapiju** vai esat ārstēts ar **parastajām zālēm**, kas rada augstu sirds bojājumu risku, MabCampath lietošanas laikā ārsts var vēlēties kontrolēt Jūsu sirds funkciju (EKG, sirds darbības ātrums un ķermeņa masa);
- Jums ir citas blakusparādības, visbiežāk izmaiņas asinīs pēc MabCampath terapijas. Jūsu ārsts rūpīgi novēros ārstēšanas efektivitāti un uzlabošanos, regulāri Jūs izmeklējot un ņemot asins paraugus asins analīzei;
- Jums ir vairāk par 65 gadiem, jo zāļu panesība Jums var būt sliktāka kā citiem pacientiem.

Infūzijas laikā Jums var būt **alerģiska vai paaugstinātas jutības reakcija** pret MabCampath šķīdumu, īpaši pret tā sastāvā esošo olbaltumu. Ja tā notiks, ārsts nozīmēs Jums ārstēšanu.

Tā kā pastāv letālas reakcijas iespējamība, ja pēc MabCampath terapijas tiek **pārliets** jebkāds asins preparāts, Jums ieteicams pārrunāt ar savu ārstu **asins preparāta apstarošanu** pirms pārļiešanas. Informējiet savu ārstu, ja pēc pārļiešanas izjūtat jebkādu neparastu simptomu.

MabCampath nav ieteicams lietot pacientiem, kuri jaunāki par 17 gadiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem..

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Jums **nevajadzētu** lietot MabCampath 3 nedēļas pēc jebkura **cita pretvēža līdzekļa** lietošanas.

Jums arī nevajadzētu vakcinēties ar dzīvu vīrusu vakcīnu ārstēšanas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Konsultējieties ar ārstu pirms jebkuras vakcinācijas.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā MabCampath lietot nav atļauts, tāpēc, ja esat:

- grūtniece vai Jums ir aizdomas par grūtniecību, nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- sieviete reproduktīvā vecumā vai fertils vīrietis, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām.

Zīdīšanas periods

Uzsākot terapiju, jāpārtrauc krūts barošana un to nedrīkst atsākt ātrāk kā vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, pēc konsultācijas ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par MabCampath ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr Jums jābūt piesardzīgam, jo ir novēroti apjukuma un miegainības gadījumi. Jautājiert padomu savam ārstam.

3. KĀ LIETOT MABCAMPATH

Kā MabCampath sagatavot lietošanai

MabCampath tiek ordinēts ievadīšanai vienā no Jūsu vēnām pilinot (sk. arī „Informācija medicīnas un veselības aprūpes profesionāļiem”).

Lai viss vajadzīgais MabCampath daudzums nokļūtu asinīs, katru reizi būs nepieciešamas apmēram 2 stundas.

Ārstēšana ar MabCampath var ilgt pat līdz **12 nedēļām**, atkarībā no Jūsu stāvokļa uzlabošanās.

Pirmajā nedēļā Jūsu ārsts palielinās MabCampath devu lēnām, lai samazinātu iespējamo blakusparādību risku un uzlabotu Jūsu organisma MabCampath panesību.

Ja Jums terapijas sākumā parādās blakusparādības, nelielās sākuma devas var atkārtot, kamēr blakusparādības mazinās vai izzūd. Ārsts Jūs rūpīgi novēros un noteiks atbilstošo MabCampath daudzumu, ko Jūs saņemsiet visa terapijas kursa laikā.

Ja MabCampath ievadīts vairāk nekā nepieciešams

Ja Jums būs kādas blakusparādības, Jūsu ārsts nodrošinās atbilstošu ārstēšanu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, MabCampath var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lai palīdzētu mazināt blakusparādības, ārsts var Jums ordinēt citas zāles vai mainīt devu (skatīt 2. sadaļu „Īpaša piesardzība”).

Smagas blakusparādības, tajā skaitā apgrūtināta elpošana, plaušu iekaisums, izteikta aizdusa, ģībonis, sirdslēkme, zems sarkano asins šūnu un trombocītu skaits, infekcijas, asiņošana smadzenēs (intrakraniāla hemorāģija), ir izraisījušas letālu iznākumu. Slimības, kas saistītas ar imūnās sistēmas pārmērīgu aktivitāti, kad imūnsistēma cīnās pret savu organismu, var izraisīt zemu sarkano asins šūnu skaitu, zemu trombocītu skaitu un/vai zemu leikocītu skaitu, kā arī nervu bojājumus, kas arī var izraisīt letālu iznākumu. **Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja novērojat jebkādas no šīm blakusparādībām.**

Turklāt ir aprakstīti analīžu (Kumbsa tests) rezultāti, kas norāda par antivielu klātbūtni, kas spēj sagraut sarkanās asins šūnas.

Ļoti biežas blakusparādības (novērotas vismaz 1 no 10 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā)

Parasti viena vai vairākas no šīm blakusparādībām rodas pirmajā nedēļā pēc terapijas uzsākšanas:

- drudzis, drebuļi, svīšana, slikta dūša (slikta pašsajūta), vemšana, zems asinsspiediens, samazināts balto/sarkano asinsšūnu skaits, infekcijas, tai skaitā pneimonija un asins saindēšanās, kairinājums un/vai čulgas mutes apvidū, samazināts trombocītu skaits, nogurums, izsitumi, nieze, pacēlumi uz ādas sarkanā krāsā, elpas trūkums, galvassāpes, caureja un apetītes zudums.

Parasti tās ir viegli vai mēreni izteiktas un pakāpeniski izzūd ārstēšanas laikā.

Biežas blakusparādības (novēro 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā):

- augsts asinsspiediens, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība, sirdsklauves, asinsvadu spazmas,
- sejas piesarkums, asinsizplūdumi ādā,
- garšas izmaiņas,
- samazināta pieskāriena sajūta,
- reibonis, griešanās sajūta, ģībšana, neprecīzas kustības, nemiers,
- acu iekaisums (piemēram, konjunktivīts),
- durstīšanas vai dedzināšanas sajūta ādā,
- aknu funkcijas traucējumi, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās,
- plaušu, rīkles un/vai blakusdobumu iekaisums, kairinājums un/vai infiltrācija, samazināts skābekļa daudzums orgānos, klepus, klepus ar asins piejaukumu,
- asiņošana vēdera dobumā (piemēram, kuņģī vai zarnās),
- reakcijas injekcijas vietā, tai skaitā apsārtums, tūska, sāpes, zilumu veidošanās, iekaisums,
- vispārēja slikta pašsajūta, nespēks, sāpes dažādās ķermeņa daļās (muskulos, krustos, krūtīs, kaulos, locītavās, kuņģī un zarnās),
- svara zudums, dehidratācija, slāpes, apakšējo ekstremitāšu pietūkums, temperatūras sajūtas izmaiņas, zems kalcijs vai nātrija līmenis asinīs,
- gripai līdzīgi simptomi,
- abscess, ādas apsārtums vai alerģiskas ādas reakcijas, čūlas uz ādas,
- apjukums, nemiers, depresija, bezmiegs.

Retākas blakusparādības (novēro 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem, ārstētiem klīnisko pētījumu laikā):

- kaulu smadzeņu bojājumi,
- sirdsdarbības traucējumi (sirds apstāšanās, sirdslēkme, sastrēguma sirds mazspēja, neregulāra sirds darbība),
- asins izmaiņas (patoloģiska asins recēšana, samazināts olbaltuma daudzums, pazemināts kālija daudzums),
- augsts cukura līmenis asinīs, diabēta pasliktināšanās,
- smaganu iekaisums un asiņošana, čūlas uz mēles, deguna asiņošana,
- šķidrums plaušās, apgrūtināta elpošana, griezīgas skaņas elpošanas laikā, izdalījums no deguna, plaušu patoloģijas, izmaiņas limfmezglos,
- nervozitāte, patoloģiska domāšana,
- pietūkums ap acīm,
- zvanīšana ausīs, kurlums,
- žagas, atraugas,
- aizsmakums,
- nieru funkcijas traucējumi,
- tievo zarnu paralīze,
- impotence,
- nestabilitāte, paaugstināts muskuļu tonuss,
- neparasti pastiprināta vai savāda jutība pret pieskārieniem,
- patoloģiskas sajūtas/izjūtas vai kustības,
- sāpes urinējot, urīna plūsmas samazināšanās, palielināts urinēšanas biežums, asinis urīnā, urīna nesaturēšana,
- audzēja sabrukšanas sindroms (vielmiņas traucējums, kas var sākties ar sāpēm sānos un asins piejaukumu urīnā).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT MABCAMPATH

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot MabCampath pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā kartona iepakojuma un flakona etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

MabCampath jāizlieto 8 stundu laikā pēc šķīduma pagatavošanas. Šajā laikā šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 15°C-30°C vai ledusskapī.

Nelietojiet MabCampath, ja pirms lietošanas tajā pamanāt vielu daļiņas vai krāsas maiņu,

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Jūsu veselības aprūpes speciālists likvidēs ilgāk vairs nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko MabCampath satur

Aktīvā viela ir alemtuzumabs.

Viens mililitrs satur 30 mg alemtuzumaba. Viens flakons satur 30 mg alemtuzumaba.

Pārējās sastāvdaļas ir dinātrijs edetāts, polisorbāts 80, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts un ūdens injekcijām.

MabCampath ārējais izskats un iepakojums

MabCampath ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai stikla flakonā.

Vienā MabCampath iepakojumā ir 3 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Pirmajā ārstēšanas nedēļā, 1.dienā ievada 3 mg MabCampath, 2. dienā 10 mg un 3.dienā 30 mg, atkarībā no panesamības. MabCampath jāievada 30 mg trīs reizes nedēļā pārdienās, maksimāli līdz 12 nedēļām.

Pirms ievadīšanas vizuāli jānovērtē, vai flakona saturā nav sīkas vielas daļiņas un nav mainījusies krāsa. Ja redzamas sīkas vielas daļiņas vai šķīdums mainījies krāsu, flakonu nedrīkst lietot.

MabCampath nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc, sagatavojot MabCampath intravenozai lietošanai, ieteicams izmantot aseptisku tehniku un pagatavoto infūzijas šķīdumu izlietot 8 stundu laikā pēc pagatavošanas, sargājot to no gaismas. Nepieciešamais flakona saturs daudzums jāpievieno

100 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumam infūzijām vai 5% glikozes šķīdumam infūzijām. Maisiņš saudzīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu. Pagatavotais šķīdums jā saglabā sterils, jo tas nesatur pretmikrobu konservantus.

Citas zāles nedrīkst pievienot MabCampath infūzijas šķīdumam, kā arī vienlaikus ievadīt caur to pašu intravenozo sistēmu.

MabCampath šķīdums jāpagatavo un ar to jā rīkojas piesardzīgi. Lai izvairītos no zāļu iedarbības, plīstot flakonam vai citu iemeslu rezultātā izplūstot šķīdumam, ieteicams lietot lateksa cimdus un aizsargbrilles. Grūtnieces un sievietes, kas plāno grūtniecību, nedrīkst rīkoties ar MabCampath.

Jāievēro norādījumi par pareizu pagatavošanu un iznīcināšanu. Ar šķīdumu notraipītie vai izlietotie materiāli jāiznīcina sadedzinot.

Zāles vairs nav reģistrētas