

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MabCampath 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1ml fih 10 mg ta' Alemtuzumab.

Kull ampulla fiha 30 mg ta' alemtuzumab.

Alemtuzumab huwa antikorp monoklonali umanizzat tat-tip IgG1 kappa magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika, speċifiku għal glycoprotein (CD52) tal-wieċ taċ-ċellula limfoċita tat-tip 21-28 kD. L-antikorp huwa prodott f'kultura f'suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Hamster Ċiniż) f'sustanza nutrittiva.

Għal-lista kompleta sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Konċentrat bla kulur sa kemmxejn isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MabCampath huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika taċ-ċellula B (B-CLL) li għalihom kimoterapija kombinata ta' fludarabine mhix xierqa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

MabCampath għandu jiġi mogħti taħt is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija għall-kanċer.

Pożoloġija

Matul l-ewwel ġimgħa ta' kura, MabCampath għandu jingħata f'dozi dejjem aktar qawwija: 3 mg fl-ewwel jum, 10 mg fit-tieni jum u 30 mg fit-tielet jum 3 dejjem jekk kull doża hija ittollerata tajjeb. Minn hemm 'il quddiem, id-doża rrakkomandata hija ta' 30 mg kuljum, li tingħata tliet darbiet fil-ġimgħa, ġurnata iva, ġurnata le għal massimu ta' 12-il ġimgħa.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żjieda fid-doża għal 30 mg tista' tintlaħaq fi żmien 3-7 ijiem. Madankollu, jekk isseħhu reazzjonijiet avversi akuti ta' natura moderata sa severa bħal pressjoni baxxa, tertir, deni, qtugħ ta' nifs, sirdat, raxx u bronkospazmu (li wħud minnhom jistgħu jkunu minhabba reħa ta' cytokine) fil-livell ta' dożaġġ ta' 3 mg jew ta' 10 mg, daww id-doži għandhom jiġu ripetuti kuljum sakemm ikunu ittollerati sew qabel ma tiġi ppruvata doża oġġla (ara sezzjoni 4.4).

Iż-żmien medjan ta' kura kien ta' 11.7 ġimgħat għal pazjenti li għalihom din kienet il-kura preferita u 9.0 ġimgħat għal pazjenti kkurati qabel.

La darba pazjent jissodisfa l-kriterji kliniċi u tal-laboratorju kollha għal rispons shih, MabCampath għandu jitwaqqaf u l-pazjent jiġi sorveljat. Jekk pazjent jitjib (i.e. jilhaq rispons parzjali jew marda stabbli) u mbagħad jilhaq stat stabbli mingħajr aktar titjib għal 4 ġimgħat jew aktar, MabCampath għandu jitwaqqaf u l-pazjent jiġi sorveljat. It-terapija għandha tiġi mwaqqfa jekk ikun hemm evidenza ta' progressjoni tal-marda.

Prodotti medicinali li jinghataw fl-istess hin

Premedikazzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati minn qabel bi steroidi orali jew fil-vini, antistamina u analġeziku xierqa li jinghataw 30-60 minuta qabel l-ġhoti ta' kull infużjoni ta' MabCampath waqt l-ġhoti ta' dozi aktar qawwija u wara dan kif indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.4).

Antibijotiċi profilattiċi

Antibijotiċi u antivirali għandhom jinghataw lill-pazjenti kollha bħala rutina matul u wara l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Linji gwida għat-tibdil fid-doża

M'hemm l-ebda modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal limfopenja severa minhabba l-mekkanizmu t'azzjoni ta' MabCampath.

Fil-każ ta' infezzjoni serja jew tossiċità ematoloġika severa MabCampath għandu jiġi interrott sakemm il-każ jiġi rizolt. Huwa rrakkomandat li MabCampath għandu jiġi interrott f'pazjenti li l-għadd tal-plejtlits tagħhom jinżel għal $< 25,000/\mu\text{l}$ jew li l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) jinżel għal $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath jista' jiġi mogħti mill-ġdid wara li l-infezzjoni jew it-tossiċità tkun giet rizolta. MabCampath għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tinfaccja anemija awtoimmuni jew tromboċitopenja awtoimmuni. It-tabella li ġejja tiddeskrivi l-proċedura rrakkomandata għal modifikazzjoni tad-doża wara każ ta' tossiċità ematoloġika waqt it-terapija:

<u>Valuri ematoloġiċi</u>	<u>Modifikazzjoni fid-doża*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Għall-ewwel okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'30 mg meta l-ANC huwa $\geq 500/\mu\text{l}$ u l-għadd ta' plejtlits huwa $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Għat-tieni okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'10 mg meta l-ANC huwa $\geq 500/\mu\text{l}$ u l-għadd ta' plejtlits huwa $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Għat-tielet okkorrenza	Waqqaf għal kollox it-terapija ta' MabCampath.
Tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi f'pazjenti li ha jibdew it-terapija b'ANC fil-linja bażi ta' $\leq 250/\mu\text{l}$ u/jew għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Għall-ewwel okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'30 mg hekk kif jirritornaw għall-valur(i) fil-linja bażi.
Għat-tieni okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'10 mg hekk kif jirritornaw għall-valur(i) fil-linja bażi.
Għat-tielet okkorrenza	Waqqaf għal kollox it-terapija ta' MabCampath.

*Jekk id-dewmien bejn id-dożaġġ huwa ≥ 7 granet, ibda' t-terapija b'MabCampath 3 mg u žid għal 10 mg u wara għal 30 mg skond kif ikun ittollerat

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (l fuq minn 65 sena)

Ir-rakkomandazzjonijiet huma kif dikjarati fuq għall-adulti. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b' indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

L-ebda studju ma' ġie mwettaq.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabCampath fi tfal taħt is-17-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni ta' MabCampath trid tiġi ppreparata skont l-istruzzjonijiet ipprovduti f'sezzjoni 6.6. Id-doži kollha għandhom jingħataw permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perijodu ta' madwar sagħtejn.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal alemtuzumab, għall-proteini murini jew għal xi sustanzi mhux attivi
- Infjezzjonijiet sistemici attivi
- HIV
- Tumuri malinni attivi oħrajn
- Tqala

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi akuti li jistgħu jsejnhu hekk kif tinbeda doża oghla u li whud minnhom jistgħu jkunu minhabba r-reħa ta' cytokine jinkludi pressjoni baxxa, sirdat/tertir, deni, nuqqas ta' nifs u raxx. Reazzjonijiet oħrajn jinkludu tqalligh, urtikarja, rimettar, gheja, qtugħ ta' nifs, uġigh ta' ras, ħakk, dijarea u bronkospazmu. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' l-infużjoni kienu l-ogħla fl-ewwel ġimgha ta' kura u naqsu fit-tieni u t-tielet ġimgha ta' kura, f'pazjenti kkurati b'MabCampath kemm bhala t-terapija preferita kif ukoll f'pazjenti kkurati qabel.

Jekk dawn l-avvenimenti huma moderati sa severi, d-dożaġġ għandu jissokta bl-istess livell qabel kull żjieda fid-doża, b'kura minn qabel xierqa, sakemm kull doża tkun ittollerata sew. Jekk it-terapija tiġi miżmuma għal aktar minn 7 ijiem, MabCampath għandu jiġi ristabbilit b'żjieda gradwali fid-doża.

Pressjoni baxxa li tgħaddi seħħet f'pazjenti li ħadu MabCampath. Għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb, angina u/jew f'pazjenti li qed jirċievu prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja. Infart mijokardijaku u arrest kardijaku ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' infużjoni ta' MabCampath f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Valutazzjoni u sorveljanza kostanti tal-funzjoni tal-qalb (e.g. ekokardjografija, rata tal-qalb u piż tal-ġisem) għandhom jiġu kkonsidrati f'pazjenti li qabel kienu kkurati b'mediċini li setgħu kienu kardjotossiċi.

Huwa rrakkomandat li pazjenti jkunu kkurati minn qabel bi steroidi orali jew fil-vini 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' MabCampath waqt żjieda fid-doża u kif indikat klinikament. Steroidi jistgħu jitwaqqfu kif xieraq la darba l-ogħla doża tkun intlaħqet. Barra dan, jistgħu jingħataw ukoll

antistamina orali e.ż. diphenhydramine 50 mg, u analgeżiku e.ż. paracetamol 500. F'każ li r-reazzjonijiet akuti għall-infużjoni jippersistu, il-hin ta' infużjoni jista' jiġi estiz għal sa 8 sigħat mill-hin ta' rikostituzzjoni ta' MabCampath f'soluzzjoni għall-infużjoni.

Tnaqqis sostanzjali tal-limfoċiti, effett farmakologiku mistenni ta' MabCampath, jiġri inevitabbilmint u jista' jidm. L-għadd ta' ċelluli-T CD4 u CD8 jibda jgħala minn 8 ġimgħat sa 12-il ġimgħa waqt il-kura u jkompli jirkupra għal diversi xhur wara li titwaqqaf il-kura. F'pazjenti li jirċievu MabCampath bħala terapija preferita, l-irkupru ta' l-għadd ta' CD4+ għal ≥ 200 ċellula/ μ l seħħ sa 6 xhur wara l-kura, madankollu, fi żmien xahrejn wara l-kura l-medjan kien ta' 183 ċellula/ μ l. F'pazjenti kkurati qabel li kienu qed jirċievu MabCampath il-hin medjan sabiex jintlaħaq livell ta' 200 ċellula/ μ l huwa ta' xahrejn wara l-aħħar infużjoni ta' MabCampath iżda jista' jiehwa aktar minn 12-il xahar biex jintlaħqu l-livelli approssimattivi ta' qabel il-kura. Dan jista' jippredisponi lill-pazjenti għall-infezzjonijiet opportunistiċi. Hija rrakkomandata hafna li tiġi mibdija profilassi anti-infettiva waqt it-terapija (e.ż. pillola wahda darbtejn kuljum, tliet darbiet fil-ġimgħa ta' trimethoprim/sulfamethoxazole, jew profilassi oħra kontra il-pnewmonja *Pneumocystis jiroveci* (PCP) u medicina orali effettiva kontra l-herpes bħal famciclovir, 250 mg darbtejn kuljum) u għal ta' l-inqas xahrejn wara li l-kura b'MabCampath tkun tlestiet jew sakemm l-għadd totali ta' CD4+ ikun irkupra għal 200 ċellula/ μ l jew aktar, skond liema jiġi l-aħħar.

Jista' jkun hemm potenzjal għal zieda fir-riskju ta' kumplikazzjonijiet assoċjati ma' infezzjoni wara l-kura b'sustanzi multipli kimoterapewtiċi jew bijoloġiċi.

Minhabba l-possibiltà ta' *Transfusion Associated Graft Versus Host Disease* (TAGVHD), huwa rrakkomandat li pazjenti li kienu ikkurati b'MabCampath jirċievu prodotti tad-demmi irradijati.

Viremija kkawżata minn cytomegalovirus (CMV) mhix sintomatika iżda pożittiva fil-laboratorju m'għandhiex bilfors tiġi kkunsidrata bħala infezzjoni serja li teħtieġ li t-terapija tiġi interrotta. Għandha titwettaq valutazzjoni klinika li tibqa' għaddejja għall-infezzjoni sintomatika ta' CMV waqt kura b'MabCampath u għal ta' lanqas xahrejn wara li tintemm il-kura.

Newtopenija li tgħaddi ta' Grad 3 jew 4 isseħħ ta' spiss hafna 5-8 ġimgħat wara l-bidu tal-kura. Tromboċitopenija li tgħaddi ta' grad 3 jew 4 isseħħ b'mod komuni hafna waqt l-ewwel ġimgħatejn ta' terapija u mbagħad tibda tmur għal ahjar fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Għalhekk, hija ndikata sorveljanza ematoloġika tal-pazjenti. Jekk tiżviluppa tossiċità ematoloġika severa, kura b'MabCampath għandha tiġi interrotta sakemm il-każ jiġi riżolt. Il-kura tista' terġa' tibda mill-ġdid wara li tkun riżolta t-tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.2). MabCampath għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk titfaċċa anemia awtoimmuni jew tromboċitopenija awtoimmuni.

L-għadd shih ta' ċelluli fid-demmi u l-għadd ta' plejtlits għandhom jittiehdu f'intervalli regolari waqt it-terapija b'MabCampath u aktar ta' spiss f'pazjenti li jiżviluppaw ċitopeniji.

Mhux qed jiġi propost li sorveljanza sistematika u regolari ta' l-espressjoni ta' CD52 għandha titwettaq bħala prattika klinika regolari. Madankollu, jekk tiġi kkunsidrata kura mill-ġdid, ikun prudenti li tiġi kkonfermata l-preżenza ta' l-espressjoni ta' CD52. F'taġirif disponibbli minn pazjenti kkurati b'MabCampath bħala l-medicina preferita, telf ta' l-espressjoni ta' CD52 ma kienx osservat fil-hin tal-progressjoni tal-marda jew il-mewt.

Pazjenti jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva għal MabCampath u għal antikorpi monoklonali murini jew kimeriċi.

Prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kif ukoll preparament sabiex isiru interventi ta' emerġenza f'każ ta' reazzjoni waqt l-għoti huma meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Nisa u rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u għal sitt xhur wara li jtemmu t-terapija b'MabCampath (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Ma saru l-ebda studji li jindirizzaw b'mod speċifiku l-effett ta' l-età fuq id-dispożizzjoni u t-tossiċità

ta' MabCampath. B'mod ġenerali, pazjenti anzjani (b'età > 65 sena) jittolleraw it-terapija ċitotossika ferm inqas minn individwi iżgħar. Peress li CLL hija aktar komuni f'dan il-grupp ta' etajiet akbar, dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.2). Fl-istudji f'pazjenti kkurati għall-ewwel darba u pazjenti kkurati qabel ma kienux osservati differenzi sostanzjali fis-sigurtà u l-effikaċja relatati ma' l-età, madankollu d-daqsijiet tat-tagħrif huma ristretti.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għalkemm ma sarux studji formali dwar l-interazzjonijiet b'MabCampath, mhux magħrufa interazzjonijiet ta' sinifikanza klinika ta' MabCampath ma' prodotti mediċinali oħra. Peress li MabCampath huwa proteina rikombinanti umanizzata, interazzjoni ta' mediċina ma' mediċina permezz ta' P450 mhix mistennija. Madankollu, huwa rrakkomandat li MabCampath m'għandux jingħata li jżmieni 3 ġimgħat wara t-tehdid ta' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Għalkemm għadu ma ġiex studjat, huwa rrakkomandat li pazjenti m'għandhomx jirċievu vaċċini tal-viri ħajjin qabel ta' l-anqas, 12-il xahar wara li tintemm it-terapija b'MabCampath. Il-hila ta' ġenerazzjoni ta' rispons primarju jew rispons umurali anamnestiku għal kwalunkwe vaċċin għadu ma ġiex studjat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

MabCampath huwa kontra-indikat waqt it-tqala. IgG uman huwa magħruf li jgħaddi mill-barriera tas-sekonda; MabCampath jista' jgħaddi mill-barriera tas-sekonda u b'hekk jista' jikkaguna tnaqqis limfoċetiku taċ-ċelluli B u T tal-fetu. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animalli b'MabCampath. Mhux magħruf jekk MabCampath jistax jikkaguna ħsara fil-fetu meta jingħata lil nisa tqal.

Irgiel u nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw mizuri effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u sa sitt xhur wara t-terapija b'MabCampath (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk MabCampath huwiex eliminat fil-halib tal-bniedem. Jekk il-kura hija meħtieġa, t-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura u għal ta' l-anqas 4 ġimgħat wara li tintemm it-terapija b'MabCampath.

Fertilità

M'hemm l-ebda studji definittivi dwar MabCampath li jevalwaw l-impatt tiegħu fuq il-fertilità. Mhux magħruf jekk MabCampath jaffettwax il-hila riproduttiva umana (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għandu jkun hemm attenzjoni peress li ġew irrapportati każijiet ta' konfużjoni u nġhas.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

It-tabelli taht jirrapportaw reazzjonijiet avversi skond is-sistema tal-klassifika ta' l-organi MedDRA (MedDRA SOC). Il-frekwenzi huma bbażzati fuq tagħrif minn provi kliniċi. L-aktar terminu xieraq ta' MedDra qed jintuża sabiex jiddeskrivi ċertu reazzjoni u s-sinonimi u l-kondizzjonijiet relatati miegħu.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$). L-ebda informazzjoni ma hija disponibbli għal każijiet li jseħħu fi frekwenza aktar baxxa, minhabba d-daqs tal-popolazzjoni studjata; n=147 għal pazjenti kkurati l-ewwel darba u n=149 għal pazjenti kkurati qabel.

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti b'MabCampath huma: reazzjonijiet tal-infużjoni (deni, tertir ta' bard, pressjoni baxxa, urtikarja, nawseja, raxx, takikardija, qtugħ ta' nifs), ċitopeniji (newtrogenija, limfopenija, tromboċitopenija, anemija), infezzjonijiet (viremija b'CMV, infezzjoni b'CMV, infezzjonijiet oħrajn), sintomi gastrointestinali (nawseja, emesi, uġiġħ addominali), u sintomi newroloġiċi (nuqqas ta' rqaq, ansjetà). L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti huma ċitopeniji, reazzjonijiet tal-infużjoni, u immunosoppressjoni/infezzjonijiet.

Effetti mhux mixtieqa għal pazjenti kkurati l-ewwel darba

Tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'B-CLL ikkurati l-ewwel darba huwa bbażat fuq reazzjonijiet avversi li seħħew waqt l-istudju b'147 pazjent rekrutati fi studju randomised, b'kontrolli, ta' MabCampath bħala s-sustanza unika mogħti f'doża ta' 30 mg għal-vini tliet darbiet fil-gimgha sa 12-il gimgha, inkluż iż-żmien li d-doża titqawwa. Madwar 97% tal-pazjenti ikkurati għall-ewwel darba kellhom reazzjonijiet avversi: l-aktar reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni f'pazjenti ikkurati għall-ewwel darba ġeneralment seħħew fl-ewwel gimgha ta' terapija.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza l-effetti mhux mixtieqa osservati waqt il-kura jew fi żmien 30 jum wara li ntemmet il-kura b'MabCampath huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Cytomegalovirus viremija	Pnewmonja	Sepsi
	Infezzjoni b' cytomegalovirus	Bronkite	Batterimja kkawżata minn Staphylococcus
		Faringite	Tuberkulosi
		Kandidajasi orali	Bronkopnewmonja
			Herpes ophthalmicus
			Infezzjoni emolitika beta kkawżata minn streptococcus
			Kandidajasi
			Kandidajasi ġenitali
			Infezzjoni fl-apparat urinarju
			Cistite
			Tinea tal-gisem
			Nasofaringite
			Rinite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropenija bid-deni	Agranuloċitosi
		Newtropenija	Limfopenija
		Lewkopenija	Limfadenopatija
		Trombocitopenija	Epistassi
		Anemija	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjoni anafilattika
			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fil-piż	Sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur
			Iperglicemija
			Total tal-proteina mnaqqas
			Anoreksja
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà	
Disturbi fis-sistema nervuża		Sinkope	Vertigo
		Sturdament	
		Tertir	
		Parastesija	
		Ipoestesija	
		Ugħigh ta' ras	
Disturbi fl-ghajnejn			Konguntivite
Disturbi fil-qalb		Ċjanożi	Arrest kardijaku
		Bradikardja	Infart mijokardjaku
		Takikardja	Angina pectoris
		Sinus takikardja	Fibrillazzjoni atrijsali
			Arritmija supraventrikulari
			Sinus bradikardja
			Ekstrasistoles supraventrikulari
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Pressjoni għolja	Pressjoni ortostatika baxxa
			Fwawar ta' shana
			Fwawar

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Bronkospažmu	Ipoksja
		Qtugh ta' nifs	Effużjoni fil-plewra
			Disfonija
			Rinoreja
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh	Rimettar	Ileus
		Ugigh addominali	Skomdu fil-halq
			Taqlib fl-istonku
			Dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Urtikarja	Dermatite allergika	Raxx bil-hakk
	Raxx	Hakk	Raxx makulari
		Iperidrosi	Raxx eritematuż
		Eritema	Dermatite
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalgja	Ugigh fl-ghadam
		Ugigh muskolu-skeltrali	Artralġja
		Ugigh fid-dahar	Ugigh muskolu-skeltrali fis-sider
			Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Jonqos l-ammont ta' awrina
			Disurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni	Gheja	Infjammazzjoni fil-mukosa
	Sirdat	Astenja	Eritema fis-sit ta' l-infużjoni
			Edima lokalizzata
			Edima fis-sit ta' l-infużjoni
			Thossok ma tflahx

Kienu rrapportati reazzjonijiet akuti għall-infużjoni, inkluż deni, sirdat, tqalligh, rimettar, pressjoni baxxa, gheja, raxx, urtikarja, qtugh ta' nifs, ugigh ta' ras, hakk u dijarea. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet huma ta' severità hafifa sa moderata. Reazzjonijiet akuti għall-infużjoni hafna drabi jseħhu fl-ewwel ġimgħa ta' terapija u wara jonqsu sostanzjalment. Wara l-ewwel ġimgħa ta' terapija, reazzjonijiet għall-infużjoni ta' grad 3 jew 4 mhumiex komuni.

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti kkurati qabel

Tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'B-CLL kkurati qabel huwa bbazzat fuq 149 pazjent rekrutat fi studji single arm ta' MabCampath (Studji 1, 2 u 3). Aktar minn 80% ta' pazjenti kkurati minn qabel huma mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversa: l-aktar reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni ġeneralment isehhu fl-ewwel ġimgħa ta' terapija.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sepsi	Infezzjoni kkawżata minn Cytomegalovirus	Infezzjoni kkawżata minn batterja
	Pnewmonja	Infezzjoni Pneumocystis jiroveci	Infezzjoni virali
	Herpes simplex	Pnewmonite	Dermatite kkawżata minn fungi

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
		Infezzjoni kkawżata minn fungi	Laringite
		Kandidajasi	Rinite
		Herpes zoster	Onikomikozi
		Axxess	
		Infezzjoni fl-apparat urinarju	
		Sinusite	
		Bronkite	
		Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	
		Faringite	
		Infezzjoni	
Neoplażmi, beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)			Disturbi bhal limfoma
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Granuloċitopenija	Newtrogenija bid-deni	Aplasja tal-mudullun tal-ghadam
	Tromboċitopenija	Panċitopenija	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa
	Anemija	Lewkopenija	Anemija emolitika, Haptoglobin imnaqqas
		Limfopenija	Mudullun imraġġan
		Purpura	Epistassi
			Fsada mill-hanek
			Test ematologiku mhux normali
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjoni allergika
			Reazzjonijiet anafilattiċi severi u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva oħra
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	Iponatrimija	Ipokalmija
		Ipokalcimija	Dijabete mellitus taggrava
		Tnaqqis fil-piż	
		Deidrazzjoni	
		Ghatx	
Disturbi psikjatriċi		Konfużjoni	Depersonalizzazzjoni
		Ansjetà	Disturb fil-personalità
		Depressjoni	Ħsibijiet mhux normali
		Hedla	Impotenza
		Insomnija	Nervi
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Vertigo	Sinkope
		Sturdament	Mixja mhux normali
		Rogħda	Distonja
		Parastesja	Iperestisja
		Ipoestesija	Newropatija

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
		Iperkinesja	Perverzjoni tat-toghma
		Telf tat-toghma	
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite	Endoftalmite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Truxija
			Tinnitus
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjoni	Arrest kardijaku
		Takikardja	Infart mijokardijaku
			Fibrillazzjoni atrijali
			Takikardja supraventrikulari
			Arritimija
			Bradikardja
			ECG mhux normali
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Pressjoni gholja	Iskemija periferali
		Vazospazmu	
		Fwawar	
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs	Ipoksja	Stridor
		Emoptisi	Grizmejn jingħalqu
		Bronkspazmu	Infiltrazzjoni pulmonari
		Soghla	Effużjoni plewrali
			Jitnaqqsu l-hsejjes tan-nifs
			Disturb respiratorju
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar	emorragija gastrointestinali	Gastroenterite
	Tqalligh	Stomatite ulċerattiva	Ulceri fl-ilsien
	Dijarea	Stomatite	Ġingivite
		Ugħigh addominali	Sulluzzu
		Dispepsja	Tifwiq
		Stitikezza	Halq xott
		Gass	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Funzjoni epatika mhux normali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Hakk	nfafet	Raxx makulo-papulari
	Urtikarja	Raxx eritematuż	Disturbi tal-ġilda
	Raxx		
	Iperidrosi		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja	Ugħigh fir-riglejn
		Mijalġja	Ipertoniġja
		Ugħigh skeltrali	
		Ugħigh fid-dahar	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Ematurja
			Inkontinenza urinarja
			Tnixxiġja tal-awrina mnaqqsa
			Poliurja
			Funzjoni tal-kliewi mhux normali

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Sirdat	Ugħigh fis-sider	Edima pulmonarja
	Deni	Sintomi bħal ta' l-influwenza	Edima periferali
	Gheja	Mukosite	Edima periorbitali
		Edima fil-halq	Ulċerazzjoni fil-mukosa
		Edima	Tbengil fis-sit ta' l-infużjoni
		Astenja	Dermatite fis-sit ta' l-infużjoni
		Telqa	Ugħigh fis-sit ta' l-infużjoni
		Sensazzjoni ta' bdil fit-temperatura	
		Reazzjoni fil-lok ta' l-injezzjoni	
		Ugħigh	

Effetti mhux mixtieqa osservati matul is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Reazzjonijiet għall-infużjoni: Kienu osservati reazzjonijiet serji u kultant fatali li jinkludu bronkospazmu, ipoksja, sinkope, infiltrati fil-pulmun, sindrome akuta ta' distress respiratorju (ARDS), arrest respiratorju, infart mijokardijaku, aritmiji, insuffiċjenza kardijaka akuta u arrest kardijaku. Reazzjonijiet anafilattiċi severi u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva oħrajn, li jinkludu xokk anafilattiku u angjoedima ġew irrapportati wara l-ghoti ta' MabCampath. Dawn is-sintomi jistgħu jitjiebu jew jiġu evitati jekk tinghata medikazzjoni minn qabel u jkun hemm żjieda gradwali fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet: Infezzjonijiet serji u xi daqqiet anki fatali kkawżati minn viri (e.ż. adenovirus, parainfluwenza, epatite B, lewkoenċefalopatija multifokali mifruxa (PML)), batterja (inkluż tuberkulożi u mikobatterjosi atipika, nokardjosi), protozoa (e.ż. toxoplasma gondii) u infezzjonijiet ikkawżati minn fungu (e.ż. mukomikosi rinoċerebrali), inkluż daww dovuti għar-riattivazzjoni ta' infezzjonijiet rieda, sehħew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-kura rakkomandata għal profilassi kontra l-infezzjonijiet tidher li hija effettiva biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjonijiet ikkawżati minn PCP u herpes (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati disturbi limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV, li f'xi każijiet kienu fatali.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika: Kienu rrapportati reazzjonijiet severi ta' fsada.

Disturbi fis-sistema immuni: Kienu rrapportati fenomeni awtoimmuni serji u xi kultant fatali inkluż anemija emolitika awtoimmuni, tromboċitopenija autoimmuni, anemija aplastika, is-sindrome ta' Guillain Barré u l-forma kronika tiegħu, u *demyelinating polyradiculoneuropathy* infjammatorja kronika. Kien osservat ukoll riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs. *Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease* (TAGVHD) kienet irrapportata wkoll.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni: Kienet irrapportata sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur b'riżultat fatali.

Disturbi fis-sistema nervuża: Emorraġġja intrakranjali sehħet b'riżultat fatali f'pazjenti bi tromboċitopenija.

Disturbi fil-qalb: Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, kardjomijopatija, u tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'l barra kienu rrapportati f'pazjenti li kienu kkurati qabel b'sustanzi b'potenzjal kardjotossiku.

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti rċevew doži waħdiena ripetuti sa 240 mg ta' MabCampath. Il-frekwenza ta' avvenimenti avversi ta' grad 3 jew 4, bħal deni, pressjoni baxxa u anemija, tista' tkun oghla f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal MabCampath. Il-kura tikkonsisti fi twaqqif ta' MabCampath u terapija t'appoġġ.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC04.

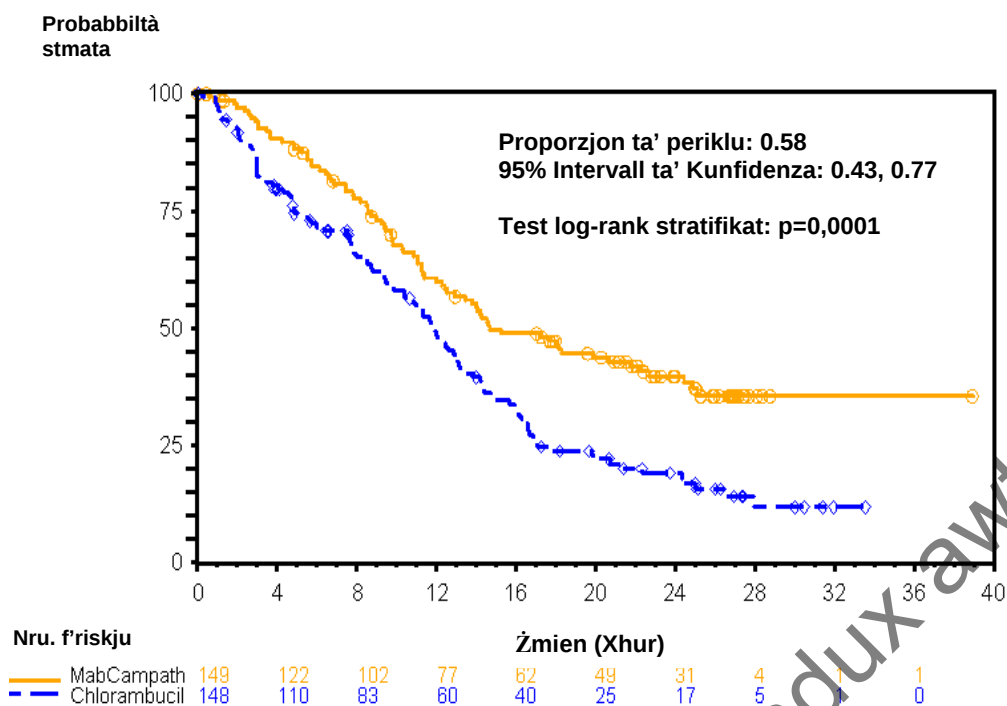
Alemtuzumab huwa antikorp monoklonali umanizzat tat-tip IgG1 kappa magħmul permezz ta' inginerija ġenetika, speċifiku għal glycoprotein (CD52) fuq il-wiċċ ta' ċellula limfoċita tat-tip 21-28 kD, li jinsab prinċipalment fuq il-wiċċ ta' ċelluli limfoċiti B u T periferali tad-demm normali u malinni. Alemtuzumab kien ġenerat bl-inserzjoni ta' sitt reġjuni li jiddeterminaw il-kumplimentarità minn antikorp monoklonali IgG2a tal-firien f'molekula immunoglobulin IgG1 umana.

Alemtuzumab jikkaguna d-diżintegrazzjoni ta' limfoċiti billi jintrabat ma' antiġen CD52 li jinsab f'ammonti kbar u li ma jimmodulax, li essenzjalment jinsab fuq il-wiċċ ta' ċelluli limfoċiti kollha tat-tip B u T kif ukoll fuq monoċiti, timoċiti u makrofaġi. L-antikorp jikkaguna d-diżintegrazzjoni tal-limfoċiti permezz ta' rabta kumplimentari u ċitotossicità medjata minn ċelluli u dipendenti mill-antikorpi. L-antiġen instab fuq perċentwali żgħir (<5%) ta' granulociti, iżda mhux fuq eritrociti jew plejtlits. Alemtuzumab ma jidhirx li jikkawża ħsarat lil ċelluli staminali ematopoetiċi jew ċelluli progenituri.

Pazjenti b'B-CLL ikkurati għall-ewwel darba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabCampath kienu evalwati fi prova ta' Fażi 3, open-label, randomised u komparattiva ta' pazjenti b'B-CLL ta' Rai stage I-IV kkurati għall-ewwel darba (mhux ikkurati qabel) li kienu jehtieġu terapija (Studju 4). MabCampath intwera li hu superjuri għal chlorambucil kif imkejje mill-mira primarja ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (ara Figura 1).

Figura 1: Sopravivenza minghajr progressjoni fl-istudju b'pazjenti kkurati għall-ewwel darba (skont il-grupp ta' kura)



L-oġġettivi sekondarji kienu jinkludu rati ta' rispons shih (CR) u rati ta' risponsi globali (CR jew rispons parzjali) bl-użu tal-kriterji NCIWG ta' l-1996, it-tul tar-rispons, iż-żmien sa kura alternattiva u s-sigurtà taż-żewġ gruppi ta' kura.

Sommarju tal-popolazzjonijiet ta' pazjenti kkurati għall-ewwel darba u r-risultati

	Analizi indipendenti tar-rata u t-tul tar-rispons		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	Valur P
Età Medjana (Snin)	59	60	Ma Japplikax
Marda fi Stadju Rai III/IV	33.6%	33.1%	Ma Japplikax
Rata Globali ta' Rispons	83.2%	55.4%	<0.0001*
Rispons Shih	24.2%	2.0%	<0.0001*
MRD negattiv****	7.4%	0.0%	0.0008*
Rispons Parzjali	59.1%	53.4%	Ma Japplikax
Tul tar-Rispons**, CR jew PR (Xhur)	N=124 16.2	N=82 12.7	Ma Japplikax
K-M medjan (95% Intervall ta' Kunfidenza)	(11.5, 23.0)	(10.2, 14.3)	
Żmien sa Kura Alternattiva (Xhur)	23.3 (20.7, 31.0)	14.7 (12.6, 16.8)	0.0001***
K-M medjan (95% Intervall ta' Kunfidenza)			

*Test Pearson chi-square jew test Exact

** It-Tul ta' l-ahjar rispons

*** Test log-rank stratifikat skond il-grupp Rai (Stadju I-II vs III-IV)

**** b'influss ta' 4-kuluri

Analizi ċitogenika għal pazjenti b'B-CLL ikkurati għall-ewwel darba:

Il-profil ċitogenetiku ta' B-CLL qed ikun identifikat dejjem aktar li jagħti informazzjoni prognostika importanti u tista' tippredvi r-rispons ta' ċertu terapija. Mill-pazjenti kkurati għall-ewwel darba (n=282) li għalihom it-tagħrif ċitogeniku fil-linja bażi (FISH) kien disponibbli fi Studju 4, aberrazzjonijiet kromosomali ġew osservati fi 82%, filwaqt li karjotip normali kien osservat fi 18%. L-aberrazzjonijiet kromosomali kienu mqassma f'kategoriji skond il-mudell ġerarkiku ta' Döhner. F'pazjenti kkurati għall-ewwel darba, b'MabCampath jew b'chlorambucil, kien hemm 21 pazjent bi tnehhija ta' bis-17 p, 54 pazjent bi tnehhija ta' 11 q, 34 pazjent b'trisomy 12, 51 pazjent b'karjotip normali u 67 pazjent bi tnehhija ta' 13 q waħedha.

ORR kien superjuri f'pazjenti b'kull tnehhija ta' 11q (87% v 29%; $p < 0.0001$) jew tnehhija ta' 13q waħedha (91% v 62%; $p = 0.0087$) kkurati b'MabCampath meta mqabbel ma' chlorambucil. Xejra lejn ORR imtejjeb kienet osservata f'pazjenti bi tnehhija ta' 17p ikkurati b'MabCampath (64% v 20%; $p = 0.0805$). Irkupru komplut kien ukoll superjuri f'pazjenti bi tnehhija ta' 13q waħedha ikkurati b'MabCampath (27% v 0%; $p = 0.0009$). PFS medjan kien superjuri f'pazjenti bi tnehhija ta' 13 q waħedha kkurati b'MabCampath (24.4 v 13.0 xhur; $p = 0.0170$ stratifikati skond Stadju Rai). Xejra lejn PFS imtejjeb kienet osservata f'pazjenti bi tnehhija ta' 17q, trisomy 12 u karjotip normali, li ma laħqitx sinifikanza minhabba daqs ta' kampjun żgħir.

Analizi ta' CMV permezz ta' PCR:

Fil-prova randomised b'kontrolli f'pazjenti kkurati għall-ewwel darba (Studju 4), il-pazjenti fil-grupp ta' MabCampath kienu ttestjati kull ġimgħa għal CMV permezz ta' analizi ta' PCR (polymerase chain reaction) mill-bidu sa tmiem it-terapija, u kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn wara tmiem it-terapija. F'dan l-istudju, CMV mhux sintomatiku pożittiv biss permezz ta' PCR kien irrapportat f'77/147 (52.4%) pazjent ikkurat b'MabCampath; infezzjoni sintomatika ta' CMV kienet irrapportata b'mod inqas komuni f'23/147 pazjent (16%) ikkurat b'MabCampath. Fil-grupp ta' MabCampath 36/77 (46.8) pazjent b'CMV mhux sintomatiku pożittiv bil-PCR irrevew terapija antivirali u 47/77 (61%) minn dawn il-pazjenti kellhom it-terapija ta' MabCampath interrotta. Il-preżenza ta' CMV mhux sintomatiku pożittiv permezz tal-PCR jew infezzjoni sintomatika ta' CMV pożittiva permezz ta' PCR waqt il-kura b'MabCampath ma kellha l-ebda impatt li jista' jitkejjel fuq is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Pazjenti b'B-CLL ikkurati qabel:

Id-determinazzjoni ta' l-effikazzja ta' MabCampath hija msejsa fuq ir-rispons globali u r-rati ta' sopravivenza. Dejta disponibbli minn tliet studji dwar B-CLL mingħajr kontrolli huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

Parametri tal-effikaċja	Studju 1	Studju 2	Studju 3
Numru ta' Pazjenti	93	32	24
Grupp Dijanjostiku	Pazjenti b'B-LL li kienu rċewew <i>alkylating agent</i> u fludarabin li ma hadimx	Pazjenti b'B-CLL li kienu naqsu milli jirrispondu jew irkadaw wara kura b'kimoterapija konvenzjonali	Pazjenti b'B-CLL (flimkien ma' PLL) li kienu naqsu milli jirrispondu jew irkadaw wara kura b'fludarabin
Età Medjana (snin)	66	57	62
Karatteristiċi tal-Marda (%)			
Stadju Rai III/IV	76	72	71
Sintomi B	42	31	21
Terapiji ta' Qabel (%)			
<i>Alkylating Agents</i>	100	100	92
Fludarabine	100	34	100
Numru ta' Korsijiet ta' Qabel (firxa)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Kors ta' Dożagg Inizjali	Żjieda gradwali minn 3 sa 10 sa 30 mg	Żjieda gradwali minn 10 sa 30 mg	Żjieda gradwali minn 10 sa 30 mg
Kors ta' Dożagg Finali	30 mg iv 3 x fil-ġimgħa	30 mg iv 3 x fil-ġimgħa	30 mg iv 3 x fil-ġimgħa
Rata ta' Rispons Globali (%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
(95% Intervall ta' kunfidenza)	2 31	0 21	0 29
Rispons Shih			
Rispons Parzjali			
Perjodu Medju ta' Rispons (xhur)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Żmien Medju sa Rispons (xhur)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Sopravivenza mingħajr Progressjoni (xhur)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Sopravivenza (xhur):			
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Pazjenti kollha	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pazjenti li rrispondew	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = mhux milhuq

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika kienet ikkaratterizzata f'pazjenti li qatt ma hadu MabCampath qabel li kellhom lewkimja limfoċita kronika taċ-ċellula B (B-CLL) li kienu rċewew terapija minn qabel b'analogi purini li ma hadmitx. MabCampath kien mogħti bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' sagħtejn, fl-iskeda ta' doża rrakkomandata, li bdiet bi 3 mg u żdidet sa 30 mg, 3 darbiet fil-ġimgħa, sa 12-il ġimgħa. Il-farmakokinetika ta' MabCampath segwiet mudell b'2 kompartamenti u wriet kinetiċi ta' eliminazzjoni li mhumix lineari. Wara l-aħħar doża ta' 30 mg, il-volum medjan ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien ta' 0.15 l/kg (firxa: 0.1 - 0.4 l/kg), li jindika li d-distribuzzjoni kienet primarjament fil-kompartamenti ta'

fluwidu extra-ċellulari u tal-plażma. Ir-rata ta' tnehhija sistematika naqset b'għoti ripetut minhabba tnaqqis fit-tnehhija medjata mir-riċetturi (i.e. telf ta' riċetturi CD52 fil-periferiji). B'għoti ripetut u konsegwentement akkumulazzjoni fil-konċentrazzjoni tal-plażma, ir-rata ta' eliminazzjoni resqet lejn kinetika *zero-order*. B'hekk, il-*half-life* kienet ta' 8 sigħat (firxa: 2-32 siegħa) wara l-ewwel doża ta' 30 mg u kienet ta' 6 ijiem (firxa: 1-14-il ġurnata) wara l-aħħar doża ta' 30 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss ġew milhuqa wara madwar 6 ġimghat ta' dożaġġ. Ma kienet osservata l-ebda differenza evidenti fil-farmakokinetika bejn l-irġiel u n-nisa u lanqas ma ġie osservat xi effett evidenti minhabba l-età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Evalwazzjoni ta' qabel l-użu kliniku ta' alemtuzumab f'annimali kienet ristretta għal xadini cynomolgus minhabba n-nuqqas ta' l-espressjoni ta' l-antigen CD52 fi speċi li mhumex primati.

Limfoċitopenija kienet l-aktar effett komuni relatat mal-kura f'din l-ispeċi. Effett kemmxejn kumulattiv fuq il-grad ta' tnaqqis fil-limfoċiti ntwerfa f'diversi studji b'doži ripetuti meta mqabbel ma' studji b'doża waħda. It-tnaqqis fil-limfoċiti kien reversibbli malajr wara il-waqfien tad-dożaġġ. Newtopenija reversibbli kienet osservata wara doża kuljum fil-vini jew taħt il-ġilda għal 30 ġurnata, imma mhux wara doži waħdiena jew doża kuljum għal 14-il ġurnata. Riżultati istopatoloġiċi minn kampjuni tal-mudullun ma wrew l-ebda bidla partikolari minhabba l-kura. Doži waħdiena fil-vini ta' 10 u 30 mg/kg ikkaġunaw pressjoni baxxa moderata sa severa relatata mad-doża flimkien ma' takikardija hafifa.

Irbat ta' MabCampath ma' Fab kien osservat f'tessuti limfatiċi u fis-sistema fagoċita mononukleari. Irbat sinifikanti ma' Fab kien osservat ukoll fl-apparat riproduttiv maskili (epididimis, sperma, bużżieqa seminali) u l-ġilda.

Fl-istudji tossoloġiċi ta' fuq, l-ebda sejba ohra ma tipprovdin informazzjoni ta' rilevanza sinifikanti għal użu kliniku.

Ma sarux studji ta' perijodu ta' żmien qasir jew twil fuq l-annimali b'MabCampath sabiex jiġi stmat il-potenzjal karċinoġeniku u mutaġeniku.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Disodium edetate

Polysorbate 80

Potassium chloride

Potassium dihydrogen phosphate

Sodium chloride

Dibasic sodium phosphate

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohrajn hlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Mhux magħruf li jeżistu inkompatibilitajiet ma' prodotti mediċinali ohrajn. Madankollu, prodotti mediċinali ohra m'għandhomx jithalltu ma' l-infużjoni ta' MabCampath jew jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess pajp għal gol-vina.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Ampulla mhux miftuħa: 3 snin

Soluzzjoni rikostitwita: MabCampath ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi. MabCampath għandu jintuża fi żmien 8 sigħat wara li jkun gie dilwit. Is-soluzzjonijiet jistgħu jinħażnu f' temperatura ta' 15°C - 30°C jew fil-frigġ. Dan jista' jiġi aċċettat biss jekk il-preparament tas-soluzzjoni ssir taħt kondizzjonijiet strettament aseptiċi u s-soluzzjoni tkun imħarsa mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ampulla ċara ta' hġieġ ta' Tip I, li fiha 3 ml ta' konċentrat.

Daqs tal-pakkett: kartuna bi 3 ampulli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Il-kontenut tal-ampulla għandu jiġi spezzjonat għal frak żgħir u għal tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Jekk hemm xi frak jew il-konċentrat huwa kulurit, l-ampulla m'għandiex tintuża.

MabCampath ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi, u għalhekk huwa rrakkomandat li MabCampath jiġi ppreparat għall-infużjoni fil-vini permezz ta' teknika aseptika u li s-soluzzjoni għall-infużjoni tiġi mogħtija fi żmien 8 sigħat wara l-preparazzjoni u mħarsa mid-dawl. L-ammont meħtieġ tal-kontenut tal-ampulla għandu jiġi miżjud ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew ta' glucose (5%), permezz ta' filtru sterili ta' 5 µm, li mhux tal-fibra u li ma tantx jorbot proteini. Il-borża għandha tiġi maqluba bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata peress li ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi.

Prodotti mediċinali ohra m'għandhomx jiġu miżjuda mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' MabCampath u m'għandhomx jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess pajp għal ġol-vina (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' MabCampath. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti tal-latex u nuċċalijiet tas-sigurtà sabiex jiġi evitat esponiment f'każ ta' ksur ta' l-ampulla jew tixrid aċċidentali iehor. Nisa li huma tqal jew li qed jippruvaw johorġu tqal m'għandhomx jimmanniġġjaw MabCampath.

Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa għall-immaniġġjar u r-rimi. Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jiġi mormi permezz ta' incinerazzjoni.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/193/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 06/07/2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 10/07/2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MabCampath 30 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1ml fih 30 mg ta' Alemtuzumab.

Kull ampulla fiha 30mg ta' alemtuzumab

Alemtuzumab huwa antikorp monoklonali umanizzat tat-tip IgG1 kappa magħmul permezz ta' inġinerija ġenetika, speċifiku għal glycoprotein (CD52) tal-wieċ taċ-ċellula limfoċita tat-tip 21-28 kD. L-antikorp huwa prodott f'koltura f'suspensjoni ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Hamster Ċiniż) f'sustanza nutrittiva.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Konċentrat bla ebda kulur sa kemmxejn isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MabCampath huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika taċ-ċellula B (B-CLL) li għalihom kimoterapija kombinata ta' fludarabine mhix xierqa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

MabCampath għandu jiġi mogħti taħt is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija għall-kanċer.

Pożoloġija

Matul l-ewwel ġimgħa ta' kura, MabCampath għandu jingħata f'dozi dejjem aktar qawwija: 3 mg fl-ewwel jum, 10 mg fit-tieni jum u 30 mg fit-tielet jum 3 dejjem jekk kull doża hija ittollerata tajjeb. Minn hemm il-quddiem, id-doża rrakkomandata hija ta' 30 mg kuljum, li tingħata tliet darbiet fil-ġimgħa, ġurnata iva, ġurnata le għal massimu ta' 12-il ġimgħa.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żjieda fid-doża għal 30 mg tista' tintlaħaq fi żmien 3-7 ijiem. Madankollu, jekk isehhu reazzjonijiet avversi akuti ta' natura moderata sa severa bħal pressjoni baxxa, tertir, deni, qtugħ ta' nifs, sirdat, raxx u bronkospazmu (li wħud minnhom jistgħu jkunu minhabba reħa ta' cytokine) fil-livell ta' dożaġġ ta' 3 mg jew ta' 10 mg, daww id-doża għandhom jiġu ripetuti kuljum sakemm ikunu ittollerati sew qabel ma tiġi ppruvata doża oghla (ara sezzjoni 4.4).

Iż-żmien medjan ta' kura kien ta' 11.7 ġimgħat għal pazjenti li għalihom din kienet il-kura preferita u 8.0 ġimgħat għal pazjenti kkurati qabel.

La darba pazjent jissodisfa l-kriterji kliniċi u tal-laboratorju kollha għal rispons shiħ, MabCampath għandu jitwaqqaf u l-pazjent jiġi sorveljat. Jekk pazjent jitjib (i.e. jilhaq rispons parzjali jew marda stabbli) u mbagħad jilhaq stat stabbli mingħajr aktar titjib għal 4 ġimgħat jew aktar, MabCampath għandu jitwaqqaf u l-pazjent jiġi sorveljat. It-terapija għandha tiġi mwaqqfa jekk ikun hemm evidenza ta' progressjoni tal-marda.

Prodotti medicinali li jinghataw fl-istess hin

Premedikazzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati minn qabel bi steroidi orali jew fil-vini, antistamina u analġeziku xierqa li jinghataw 30-60 minuta qabel l-ġhoti ta' kull infużjoni ta' MabCampath waqt l-ġhoti ta' dozi aktar qawwija u wara dan kif indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.4).

Antibijotiċi profilattiċi

Antibijotiċi u antivirali għandhom jinghataw lill-pazjenti kollha bħala rutina matul u wara l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Linji gwida għat-tibdil fid-doża

M'hemm l-ebda modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal limfopenja severa minhabba l-mekkanizmu t'azzjoni ta' MabCampath.

Fil-każ ta' infezzjoni serja jew tossiċità ematoloġika severa MabCampath għandu jiġi interrott sakemm il-każ jiġi rizolt. Huwa rrakkomandat li MabCampath għandu jiġi interrott f'pazjenti li l-għadd tal-plejtlits tagħhom jinżel għal $< 25,000/\mu\text{l}$ jew li l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) jinżel għal $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath jista' jiġi mogħti mill-ġdid wara li l-infezzjoni jew it-tossiċità tkun giet rizolta. MabCampath għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk titfaċċa anemija awtoimmuni jew tromboċitopenja awtoimmuni. It-tabella li ġejja tiddeskrivi l-proċedura rrakkomandata għal modifikazzjoni tad-doża wara każ ta' tossiċità ematoloġika waqt it-terapija:

<u>Valuri ematoloġiċi</u>	<u>Modifikazzjoni fid-doża*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Għall-ewwel okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'30 mg meta l-ANC huwa $\geq 500/\mu\text{l}$ u l-għadd ta' plejtlits huwa $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Għat-tieni okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'10 mg meta l-ANC huwa $\geq 500/\mu\text{l}$ u l-għadd ta' plejtlits huwa $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
Għat-tielet okkorrenza	Waqqaf għal kollox it-terapija ta' MabCampath.
Tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi f'pazjenti li ha jibdew it-terapija b'ANC fil-linja bażi ta' $\leq 250/\mu\text{l}$ u/jew għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' $\leq 25,000/\mu\text{l}$	
Għall-ewwel okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'30 mg hekk kif jirritornaw għall-valur(i) fil-linja bażi.
Għat-tieni okkorrenza	Waqqaf it-terapija ta' MabCampath. Kompliment MabCampath b'10 mg hekk kif jirritornaw għall-valur(i) fil-linja bażi.
Għat-tielet okkorrenza	Waqqaf għal kollox it-terapija ta' MabCampath.

*Jekk id-dewmien bejn id-dożagġ huwa ≥ 7 granet, ibda' t-terapija b'MabCampath 3 mg u żid għal 10 mg u wara għal 30 mg skond kif ikun ittollerat

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani ('l fuq minn 65 sena)

Ir-rakkomandazzjonijiet huma kif dikjarati fuq għall-adulti. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b' indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied

L-ebda studju ma' ġie mwettaq.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabCampath fi tfal taht is-17-il sena ma' ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Is-soluzzjoni ta' MabCampath trid tiġi ppreparata skont l-istruzzjonijiet ipprovduti f'sezzjoni 6.6. Id-dożi kollha għandhom jingħataw permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' madwar saghtejn.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal alemtuzumab, għall-proteini murini jew għal xi sustanzi mhux attivi
- Infekzjonijiet sistemiċi attivi
- HIV
- Tumuri malinni attivi oħrajn
- Tqala

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi akuti li jistgħu jsejtnu hekk kif tinbeda doża oghla u li whud minnhom jistgħu jkunu minhabba r-reġa ta' cytokine, jinkludi pressjoni baxxa, sirdat/tertir, deni, nuqqas ta' nifs u raxx. Reazzjonijiet oħrajn jinkludu tqalligh, urtikarja, rimettar, gheja, qtugħ ta' nifs, uġigh ta' ras, ħakk, dijarea u bronkospazmu. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' l-infużjoni kienu l-ogħla fl-ewwel ġimgħa ta' kura u naqsu fit-tieni u t-tielet ġimgħa ta' kura, f'pazjenti kkurati b'MabCampath kemm bħala t-terapija preferita kif ukoll f'pazjenti kkurati qabel.

Jekk dawn l-avvenimenti huma moderati sa severi, d-dożaġġ għandu jissokta bl-istess livell qabel kull żjieda fid-doża, b'kura minn qabel xierqa, sakemm kull doża tkun ittollerata sew. Jekk it-terapija tiġi miżmuma għal aktar minn 7 ijiem, MabCampath għandu jiġi ristabbilit b'żjieda gradwali fid-doża.

Pressjoni baxxa li tgħaddi seħhet f'pazjenti li hadu MabCampath. Għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' pazjenti b'mard iskemiku tal-qalb, angina u/jew f'pazjenti li qed jirċievu prodott mediċinali kontra l-pressjoni għolja. Infart mijokardijaku u arrest kardijaku ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' infużjoni ta' MabCampath f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Valutazzjoni u sorveljanza kostanti tal-funzjoni tal-qalb (e.g. ekokardjografija, rata tal-qalb u piż tal-ġisem) għandhom jiġu kkonsidrati f'pazjenti li qabel kienu kkurati b'mediċini li setgħu kienu kardjotossiċi.

Huwa rrakkomandat li pazjenti jkunu kkurati minn qabel bi steroidi orali jew fil-vini 30-60 minuta qabel kull infużjoni ta' MabCampath waqt żjieda fid-doża u kif indikat klinikament. Steroidi jistgħu jitwaqqfu kif xieraq la darba l-ogħla doża tkun intlaħqet. Barra dan, jistgħu jingħataw ukoll antistamina orali e.ż. diphenhydramine 50 mg, u analġeziku e.ż. paracetamol 500. F'każ li r-reazzjonijiet akuti għall-infużjoni jippersistu, il-ħin ta' infużjoni jista' jiġi estiż għal sa 8 sigħat mill-ħin ta' rikostituzzjoni ta' MabCampath f'soluzzjoni għall-infużjoni.

Tnaqqis sostanzjali tal-limfoċiti, effetti farmakologiku mistenni ta' MabCampath, jiġri inevitabbilment u jista' jidm. L-ghadd ta' ċelluli-T CD4 u CD8 jibda jgħala minn 8 ġimgħat sa 12-il ġimgħa waqt il-kura u jkompli jirkupra għal diversi xhur wara li titwaqqaf il-kura. F'pazjenti li jirċievu MabCampath bħala terapija preferita, l-irkupru ta' l-ghadd ta' CD4+ għal ≥ 200 ċellula/ μ l seħħ sa 6 xhur wara l-kura, madankollu, fi żmien xahrejn wara l-kura l-medjan kien ta' 183 ċellula/ μ l. F'pazjenti kkurati qabel li kienu qed jirċievu MabCampath il-hin medjan sabiex jintlaħaq livell ta' 200 ċellula/ μ l huwa ta' xahrejn wara l-aħħar infużjoni ta' MabCampath iżda jista' jiehu aktar minn 12-il xahar biex jintlaħqu l-livelli approssimattivi ta' qabel il-kura. Dan jista' jippredisponi lill-pazjenti għall-infezzjonijiet opportunistiċi. Hija rakkomandata hafna li tiġi mibdija profilassi anti-infettiva waqt it-terapija (e.ż. pillola waħda darbtejn kuljum, tliet darbiet fil-ġimgħa ta' trimethoprim/sulfamethoxazole, jew profilassi oħra kontra il-pnewmonja *Pneumocystis jiroveci* (PCP) u medicina orali effettiva kontra l-herpes bħal famciclovir, 250 mg darbtejn kuljum) u għal ta' l-inqas xahrejn wara li l-kura b'MabCampath tkun tlestiet jew sakemm l-ghadd totali ta' CD4+ ikun irkupra għal 200 ċellula/ μ l jew aktar, skond liema jiġi l-aħħar.

Jista' jkun hemm potenzjal għal żieda fir-riskju ta' kumplikazzjonijiet assoċjati ma' infezzjoni wara l-kura b'sustanzi multipli kimoterapewtiċi jew bijoloġiċi.

Minhabba l-possibiltà ta' *Transfusion Associated Graft Versus Host Disease* (TAGVHD), huwa rakkomandat li pazjenti li kienu ikkurati b'MabCampath jirċievu prodotti tad-demmi irradjati.

Viremija kkawżata minn cytomegalovirus (CMV) mhix sintomatika iżda pożittiva fil-laboratorju m'għandhiex bilfors tiġi kkunsidrata bħala infezzjoni serja li teħtieġ li t-terapija tiġi interrotta. Għandha titwettag valutazzjoni klinika li tibqa' għaddejja għall-infezzjoni sintomatika ta' CMV waqt kura b'MabCampath u għal ta' lanqas xahrejn wara li tintemm il-kura.

Newtopenija li tgħaddi ta' Grad 3 jew 4 isseħħ ta' spiss hafna 5-8 ġimgħat wara l-bidu tal-kura. Tromboċitopenija li tgħaddi ta' grad 3 jew 4 isseħħ b'mod komuni hafna waqt l-ewwel ġimgħatejn ta' terapija u mbagħad tibda tmur għal aħjar fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Għalhekk, hija ndikata sorveljanza ematoloġika tal-pazjenti. Jekk tiżviluppa tossiċità ematoloġika severa, kura b'MabCampath għandha tiġi interrotta sakemm il-każ jiġi riżolt. Il-kura tista' terġa' tibda mill-ġdid wara li tkun riżolta t-tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.2). MabCampath għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk titfaċċa anemija awtoimmuni jew tromboċitopenija awtoimmuni.

L-ghadd shiħ ta' ċelluli fid-demmi u l-ghadd ta' plejtlits għandhom jittiehdu f'intervalli regolari waqt it-terapija b'MabCampath u aktar ta' spiss f'pazjenti li jiżviluppaw ċitopeniji.

Mhux qed jiġi propost li sorveljanza sistematika u regolari ta' l-espressjoni ta' CD52 għandha titwettag bħala prattika klinika regolari. Madankollu, jekk tiġi kkunsidrata kura mill-ġdid, ikun prudenti li tiġi kkonfermata l-preżenza ta' l-espressjoni ta' CD52. F'taġhrif disponibbli minn pazjenti kkurati b'MabCampath bħala l-medicina preferita, telf ta' l-espressjoni ta' CD52 ma kienx osservat fil-hin tal-progressjoni tal-marda jew il-mewt.

Pazjenti jista' jkollhom reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva għal MabCampath u għal antikorpi monoklonali murini jew kimeriċi.

Prodotti mediċinali għall-kura ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, kif ukoll preparamenti sabiex isiru interventi ta' emerġenza f'każ ta' reazzjoni waqt l-ghoti huma meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Nisa u rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u għal sitt xhur wara li jtemmu t-terapija b'MabCampath (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Ma saru l-ebda studji li jindirizzaw b'mod speċifiku l-effett ta' l-età fuq id-dispożizzjoni u t-tossiċità ta' MabCampath. B'mod ġenerali, pazjenti anzjani (b'eà > 65 sena) jittolleraw it-terapija ċitotossika ferm inqas minn individwi iżgħar. Peress li CLL hija aktar komuni f'dan il-grupp ta' etajiet akbar, dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.2). Fl-istudji f'pazjenti

kkurati għall-ewwel darba u pazjenti kkurati qabel ma kienux osservati differenzi sostanzjali fis-sigurtà u l-effikaċja relatati ma' l-età, madankollu d-daqsijiet tat-tagħrif huma ristretti.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Għalkemm ma sarux studji formali dwar l-interazzjonijiet b'MabCampath, mhux magħrufa interazzjonijiet ta' sinifikanza klinika ta' MabCampath ma' prodotti mediċinali ohra. Peress li MabCampath huwa proteina rikombinanti umanizzata, interazzjoni ta' mediċina ma' mediċina permezz ta' P450 mhix mistennija. Madankollu, huwa rrakkomandat li MabCampath m'għandux jingħata fi żmien 3 ġimgħat wara t-tehid ta' sustanzi kimoterapewtiċi ohra.

Għalkemm għadu ma ġiex studjat, huwa rrakkomandat li pazjenti m'għandhomx jirċievu vaċċini tal-viri ħajjin qabel ta' l-anqas, 12-il xahar wara li tintemm it-terapija b'MabCampath. Il-hila ta' ġenerazzjoni ta' rispons primarju jew rispons umurali anamnestiku għal kwalunkwe vaċċin għadu ma ġiex studjat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

MabCampath huwa kontra-indikat waqt it-tqala. IgG uman huwa magħruf li jgħaddi mill-barriera tas-sekonda; MabCampath jista' jgħaddi mill-barriera tas-sekonda u b'hekk jista' jikkaguna tnaqqis limfoċetiku taċ-ċelluli B u T tal-fetu. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'MabCampath. Mhux magħruf jekk MabCampath jistax jikkaguna ħsara fil-fetu meta jingħata lil nisa tqal.

Irgiel u nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u sa sitt xhur wara t-terapija b'MabCampath (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk MabCampath huwlex eliminat fil-halib tal-bniedem. Jekk il-kura hija meħtieġa, t-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura u għal ta' l-anqas 4 ġimgħat wara li tintemm it-terapija b'MabCampath.

Fertilità

M'hemm l-ebda studji definittivi dwar MabCampath li jevalwaw l-impatt tiegħu fuq il-fertilità. Mhux magħruf jekk MabCampath jaffettwax il-hila riproduttiva umana (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għandu jkun hemm attenzjoni peress li ġew irrapportati każijiet ta' konfużjoni u nġhas.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

It-tabelli taht jirrapportaw reazzjonijiet avversi skond is-sistema tal-klassifika ta' l-organi MedDRA (MedDRA SOC). Il-frekwenzi huma bbazzati fuq tagħrif minn provi kliniċi. L-aktar terminu xieraq ta' MedDRA qed jintuża sabiex jiddeskrivi ċertu reazzjoni u s-sinonimi u l-kondizzjonijiet relatati miegħu.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$). L-ebda informazzjoni ma hija disponibbli għal każijiet li jseħhu fi frekwenza aktar baxxa, minhabba d-daqs tal-popolazzjoni studjata; n=147 għal pazjenti kkurati l-ewwel darba u n=149 għal pazjenti kkurati qabel.

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti b'MabCampath huma: reazzjonijiet tal-infużjoni (deni, tertir ta' bard, pressjoni baxxa, urtikarja, nawseja, raxx, takikardija, qtugħ ta' nifs), ċitopeniji (newtopenija, limfopenija, tromboċitopenija, anemija), infezzjonijiet (viremija b'CMV, infezzjoni b'CMV, infezzjonijiet ohrajn), sintomi gastrointestinali (nawseja, emesi, uġiġ addominali), u sintomi newroloġiċi (nuqqas ta' rqad, ansjetà). L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti huma ċitopeniji, reazzjonijiet tal-infużjoni, u immunosoppressjoni/infezzjonijiet.

Effetti mhux mixtieqa għal pazjenti kkurati l-ewwel darba

Tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'B-CLL ikkurati l-ewwel darba huwa bbażat fuq reazzjonijiet avversi li sehhew waqt l-istudju b'147 pazjent rekrutati fi studju randomised, b'kontrolli, ta' MabCampath bħala s-sustanza unika mogħti f'doża ta' 30 mg ġol-vini tliet darbiet fil-ġimgħa sa 12-il ġimgħa, inkluż iż-żmien li d-doża titqawwa. Madwar 97% tal-pazjenti ikkurati għall-ewwel darba kellhom reazzjonijiet avversi: l-aktar reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni f'pazjenti ikkurati għall-ewwel darba ġeneralment sehhew fl-ewwel ġimgħa ta' terapija.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza l-effetti mhux mixtieqa osservati waqt il-kura jew fi żmien 30 jum wara li ntemmet il-kura b'MabCampath huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Cytomegalovirus viremija	Pnewmonja	Sepsi
	Infezzjoni b' cytomegalovirus	Bronkite	Batterimja kkawżata minn Staphylococcus
		Faringite	Tuberkulosi
		Kandidajasi orali	Bronkopnewmonja
			Herpes ophthalmicus
			Infezzjoni emolitika beta kkawżata minn streptococcus
			Kandidajasi
			Kandidajasi ġenitali
			Infezzjoni fl-apparat urinarju
			Ċistite
			Tinea tal-ġisem
			Nasofaringite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtopenija bid-deni	Agranuloċitosi
		Newtopenija	Limfopenija
		Lewkopenija	Limfadenopatija
		Tromboċitopenija	Epistassi
		Anemija	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjoni anafilattika
			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fil-piż	Sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur
			Iperglicemija
			Total tal-proteina mnaqqas
			Anoreksja
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà	

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		Sinkope	Vertigo
		Sturdament	
		Tertir	
		Parastesija	
		Ipoestesija	
		Ugigh ta' ras	
Disturbi fl-ghajnejn			Konguntivite
Disturbi fil-qalb		Ċjanozi	Arrest kardijaku
		Bradikardja	Infart mijokardijaku
		Takikardja	Angina pektoris
		Sinus takikardja	Fibrillazzjoni atrijali
			Arritmija supraventrikulari
			Sinus bradikardja
			Ekstrasistoles supraventrikulari
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Pressjoni gholja	Pressjoni ortostatika baxxa
			Fwawar ta' shana
			Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Bronkospazmu	Ipoksja
		Qtugħ ta' nifs	Effużjoni fil-plewra
			Disfonija
			Rinoreja
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh	Rimettar	Ileus
		Ugigh addominali	Skomdu fil-halq
			Taqlib fl-istonku
			Dijarea
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Urtikarja	Dermatite allergika	Raxx bil-hakk
	Raxx	Hakk	Raxx makulari
		Iperidrosi	Raxx eritematuż
		Eritema	Dermatite
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalgja	Ugigh fl-ghadam
		Ugigh muskolu-skeltrali	Artralġja
		Ugigh fid-dahar	Ugigh muskolu-skeltrali fis-sider
			Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Jonqos l-ammont ta' awrina
			Disurja
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni	Gheja	Infjammazzjoni fil-mukosa
	Sirdat	Astenja	Eritema fis-sit ta' l-infużjoni
			Edima lokalizzata
			Edima fis-sit ta' l-infużjoni
			Thossok ma tiflahx

Kienu rapportati reazzjonijiet akuti għall-infużjoni, inkluż deni, sirdat, tqalligh, rimettar, pressjoni baxxa, gheja, raxx, urtikarja, qtugħ ta' nifs, ugigh ta' ras, hakk u diarea. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet huma ta' severità hafifa sa moderata. Reazzjonijiet akuti għall-infużjoni hafna drabi

jseħħu fl-ewwel ġimgħa ta' terapija u wara jonqsu sostanzjalment. Wara l-ewwel ġimgħa ta' terapija, reazzjonijiet għall-infuzjoni ta' grad 3 jew 4 mhumiex komuni.

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti kkurati qabel

Tagħrif dwar is-sigurtà f'pazjenti b'B-CLL kkurati qabel huwa bbażżat fuq 149 pazjent rekrutat fi studji single arm ta' MabCampath (Studji 1, 2 u 3). Aktar minn 80% ta' pazjenti kkurati minn qabel huma mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversa: l-aktar reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni ġeneralment iseħħu fl-ewwel ġimgħa ta' terapija.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sepsi	Infezzjoni kkawżata minn Cytomegalovirus	Infezzjoni kkawżata minn batterja
	Pnewmonja	Infezzjoni Pneumocystis jiroveci	Infezzjoni virali
	Herpes simplex	Pnewmonite	Dermatite kkawżata minn fungi
		Infezzjoni kkawżata minn fungi	Laringite
		Kandidajasi	Rinite
		Herpes zoster	Onikomikozi
		Axxess	
		Infezzjoni fl-apparat urinarju	
		Sinusite	
		Bronkite	
		Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	
		Faringite	
		Infezzjoni	
Neoplażmi, beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)			Disturbi bħal limfoma
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Granuloċitopenija	Newtrogenija bid-deni	Aplasja tal-mudullun tal-ghadam
	Tromboċitopenija	Panċitopenija	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa
	Anemija	Lewkopenija	Anemija emolitika, Haptoglobin imnaqqas
		Limfopenija	Mudullun imrażżan
		Purpura	Epistassi
			Fsada mill-hanek
Disturbi fis-sistema immuni			Test ematoloġiku mhux normali
			Reazzjoni allergika

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
			Reazzjonijiet anafilattiċi severi u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ohra
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja	Iponatrimija	Ipokalmija
		Ipokalcimija	Dijabete mellitus taggrava
		Tnaqqis fil-piż	
		Deidrazzjoni	
		Ghatx	
Disturbi psikjatriċi		Konfużjoni	Depersonalizzazzjoni
		Ansjetà	Disturb fil-personalità
		Depressjoni	Ħsibijiet mhux normali
		Hedla	Impotenza
		Insomnija	Nervi
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Vertigo	Sinkope
		Sturdament	Mixja mhux normali
		Rogħda	Distonja
		Parastesja	Iperestisja
		Ipoestesija	Newropatija
		Iperkinesja	Perverzjoni tat-togħma
		Telf tat-togħma	
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite	Endoftalmite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Truxija
			Tinnitus
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjoni	Arrest kardijaku
		Takikardja	Infart mijokardijaku
			Fibrillazzjoni atrijali
			Takikardja supraventrikulari
			Arritimija
			Bradikardja
			ECG mhux normali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs	Ipoksja	Stridor
		Emoptisi	Grizmejn jingħalqu
		Bronkspażmu	Infiltrazzjoni pulmonari
		Sogħla	Effużjoni plewrali
			Jitnaqqsu l-hsejjes tan-nifs
			Disturb respiratorju
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar	emorraġija gastrointestinali	Gastroenterite
	Tqalligh	Stomatite ulċerattiva	Ulceri fl-ilsien
	Dijarea	Stomatite	Ġingivite
		Ugħigh addominali	Sulluzzu
		Dispepsja	Tifwiq
		Stitikezza	Halq xott
		Gass	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Funzjoni epatika mhux normali	

Klassi tal-organi tas-sistema	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Hakk	nfafet	Raxx makulo-papulari
	Urtikarja	Raxx eritematuż	Disturbi tal-ġilda
	Raxx		
	Iperidrosi		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja	Ugħigh fir-riglejn
		Mijalġja	Iper-tonja
		Ugħigh skeltrali	
		Ugħigh fid-dahar	
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka			Ematurja
			Inkontinenza urinarka
			Tnixxija tal-awrina mnaqqsa
			Poliurja
			Funzjoni tal-kliwi mhux normali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Sirdat	Ugħigh fis-sider	Edima pulmonarka
	Deni	Sintomi bħal ta' l-influenza	Edima periferali
	Għeja	Mukosite	Edima periorbitali
		Edima fil-ħalq	Ulċerazzjoni fil-mukosa
		Edima	Tbenġil fis-sit ta' l-infuzjoni
		Astenja	Dermatite fis-sit ta' l-infuzjoni
		Telqa	Ugħigh fis-sit ta' l-infuzjoni
		Sensazzjoni ta' bdil fit-temperatura	
		Reazzjoni fil-lok ta' l-injezzjoni	
		Ugħigh	

Effetti mhux mixtieqa osservati matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet għall-infuzjoni: Kienu osservati reazzjonijiet serji u kultant fatali li jinkludu bronkospazmu, ipoksja, sinkope, infiltrati fil-pulmun, sindrome akuta ta' distress respiratorju (ARDS), arrest respiratorju, infart mijokardjaku, aritmiji, insuffiċjenza kardijaka akuta u arrest kardjaku. Reazzjonijiet anafilattiċi severi u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva oħrajn, li jinkludu xokk anafilattiku u anġioedima ġew irrapportati wara l-ġħoti ta' MabCampath. Dawn is-sintomi jistgħu jittjiebu jew jiġu evitati jekk tingħata medikazzjoni minn qabel u jkun hemm żjieda gradwali fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

Infekzzjonijiet u infestazzjonijiet: Infekzzjonijiet serji u xi daqqiet anki fatali kkawżati minn viri (e.ż. adenovirus, parainfluenza, epatite B, lewkoenċefalopatija multifokali mifruxa (PML)), batterja (inkluż tuberkulożi u mikobatterjosi atipika, nokardjosi), protozoa (e.ż. toxoplasma gondii) u infekzzjonijiet ikkawżati minn fungu (e.ż. mukomikosi rinoċerebrali), inkluż dawk dovuti għar-riattivazzjoni ta' infekzzjonijiet riekda, sehhew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-kura rakkomandata għal profilassi kontra l-infekzzjonijiet tidher li hija effettiva biex tnaqqas ir-riskju ta' infekzzjonijiet ikkawżati minn PCP u herpes (ara sezzjoni 4.4).

Kienu irrapportati disturbi limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV, li f'xi każijiet kienu fatali.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika: Kienu rrapportati reazzjonijiet severi ta' fsada.

Disturbi fis-sistema immuni: Kienu rrapportati fenomeni awtoimmuni serji u xi kultant fatali inkluż anemija emolitika awtoimmuni, tromboċitopenija autoimmuni, anemija aplastika, is-sindrome ta' Guillain Barré u l-forma kronika tiegħu, u *demyelinating polyradiculoneuropathy* infjammatorja kronika.

Kien osservat ukoll riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs. *Fatal Transfusion Associated Graft Versus Host Disease* (TAGVHD) kienet irrapportata wkoll.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni: Kienet irrapportata sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur b'riżultat fatali.

Disturbi fis-sistema nervuża: Emorraġija intrakranjali sehhet b'riżultat fatali f'pazjenti bi tromboċitopenija.

Disturbi fil-qalb: Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, kardjomijopatiya, u tnaqqis fil-porzjon mitfugh 'l barra kienu rrapportati f'pazjenti li kienu kkurati qabel b'sustanzi b'potenzjal kardjotossiku.

4.9 Doża eċċessiva

Pazjenti rċevew doži waħdiena ripetuti sa 240 mg ta' MabCampath. Il-frekwenza ta' avvenimenti avversi ta' grad 3 jew 4, bħal deni, pressjoni baxxa u anemija, tista' tkun oghla f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal MabCampath. Il-kura tikkonsisti fi twaqqif ta' MabCampath u terapija t'appoġġ.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC04.

Alemtuzumab huwa antikorp monoklonali umanizzat tat-tip IgG1 kappa magħmul permezz ta' inginerija ġenetika, speċifiku għal glycoprotein (CD52) fuq il-wieċ ta' ċellula limfoċita tat-tip 21-28 kD, li jinsab prinċipalment fuq il-wieċ ta' ċelluli limfoċiti B u T periferali tad-demm normali u malinni. Alemtuzumab kien generat bl-inserzjoni ta' sitt reġjuni li jiddeterminaw il-kumplimentarità minn antikorp monoklonali IgG2a tal-firien f'molekula immunoglobulin IgG1 umana.

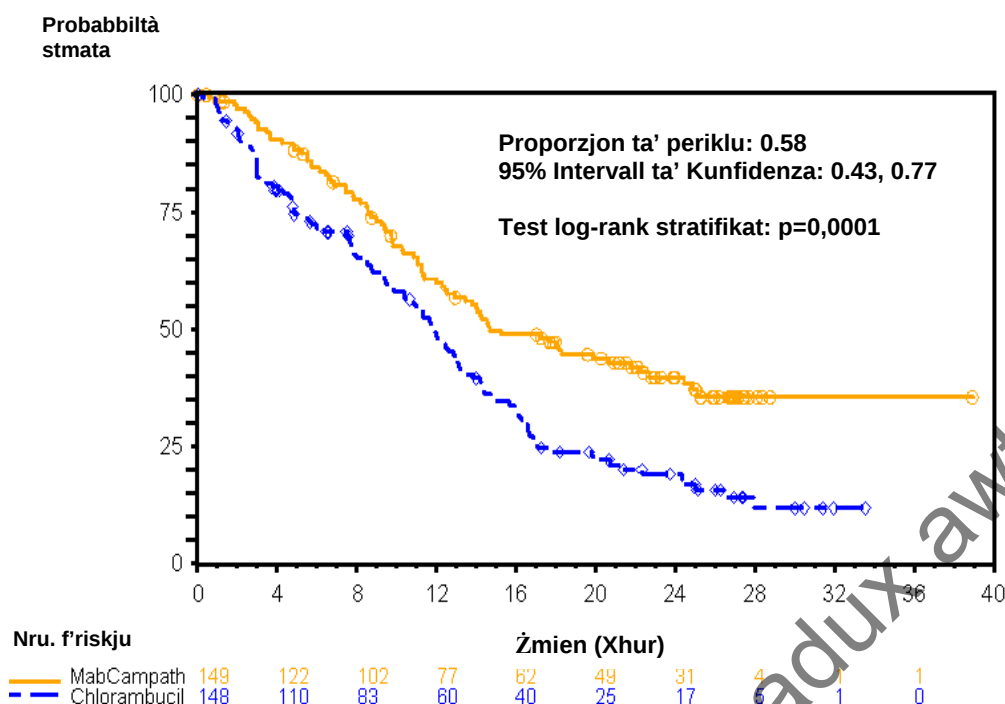
Alemtuzumab jikkawna d-dizintegrazzjoni ta' limfoċiti billi jintrabat ma' antiġen CD52 li jinsab f'ammonji kbar u li ma jimmodulax, li essenzjalment jinsab fuq il-wieċ ta' ċelluli limfoċiti kollha tat-tip B u T kif ukoll fuq monoċiti, timoċiti u makrofagi. L-antikorp jikkawna d-dizintegrazzjoni tal-limfoċiti permezz ta' rabta kumplimentari u ċitotossicità medjata minn ċelluli u dipendenti mill-antikorpi. L-antiġen instab fuq perċentwali żgħir (<5%) ta' granulociti, izda mhux fuq eritrociti jew plejtlits. Alemtuzumab ma jidhirx li jikkawza ħsarat lil ċelluli staminali ematopoetiċi jew ċelluli progenituri.

Pazjenti b'B-CLL ikkurati għall-ewwel darba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MabCampath kienu evalwati fi prova ta' Fażi 3, open-label, randomised u komparattiva ta' pazjenti b'B-CLL ta' Rai stage I-IV kkurati għall-ewwel darba (mhux ikkurati qabel) li kienu jehtiegu terapija (Studju 4). MabCampath intwera li hu superjuri għal chlorambucil kif imkejje mill-mira primarja ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (ara Figura 1).

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju b'pazienti kkurati għall-ewwel darba (skont il-grupp ta' kura)

1.



L-oġġettivi sekondarji kienu jinkludu rati ta' rispons shih (CR) u rati ta' risponsi globali (CR jew rispons parzjali) bl-użu tal-kriterji NCIWG ta' l-1996, it-tul tar-rispons, iż-żmien sa kura alternattiva u s-sigurtà taż-żewġ gruppi ta' kura.

Sommarju tal-popolazzjonijiet ta' pazienti kkurati għall-ewwel darba u r-riżultati

	Analizi indipendenti tar-rata u t-tul tar-rispons		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	Valur P
Età Medjana (Snin)	59	60	Ma Japplikax
Marda fi Stadju Rai III/IV	33.6%	33.1%	Ma Japplikax
Rata Globali ta' Rispons	83.2%	55.4%	<0.0001*
Rispons Shih	24.2%	2.0%	<0.0001*
MRD negattiv****	7.4%	0.0%	0.0008*
Rispons Parzjali	59.1%	53.4%	Ma Japplikax
Tul tar-Rispons**, CR jew PR (Xhur)	N=124 16.2	N=82 12.7	Ma Japplikax
K-M medjan (95% Intervall ta' Kunfidenza)	(11.5, 23.0)	(10.2, 14.3)	
Żmien sa Kura Alternattiva (Xhur)	23.3 (20.7, 31.0)	14.7 (12.6, 16.8)	0.0001***
K-M medjan (95% Intervall ta' Kunfidenza)			

*Test Pearson chi-square jew test Exact

** It-Tul ta' l-ahjar rispons

*** Test log-rank stratifikat skond il-grupp Rai (Stadju I-II vs III-IV)

**** b'influss ta' 4-kuluri

Analizi ċitogenika għal pazjenti b'B-CLL ikkurati għall-ewwel darba:

Il-profil ċitogenetiku ta' B-CLL qed ikun identifikat dejjem aktar li jagħti informazzjoni prognostika importanti u tista' tippredvi r-rispons ta' ċertu terapiji. Mill-pazjenti kkurati għall-ewwel darba (n=282) li għalihom it-tagħrif ċitogeniku fil-linja bażi (FISH) kien disponibbli fi Studju 4, aberrazzjonijiet kromosomali ġew osservati fi 82%, filwaqt li karjotip normali kien osservat fi 18%. L-aberrazzjonijiet kromosomali kienu mqassma f'kategoriji skond il-mudell ġerarkiku ta' Döhner. F'pazjenti kkurati għall-ewwel darba, b'MabCampath jew b'chlorambucil, kien hemm 21 pazjent bi tnehhija ta' bis-17 p, 54 pazjent bi tnehhija ta' 11 q, 34 pazjent b'trisomy 12, 51 pazjent b'karjotip normali u 67 pazjent bi tnehhija ta' 13 q waħedha.

ORR kien superjuri f'pazjenti b'kull tnehhija ta' 11q (87% v 29%; $p < 0.0001$) jew tnehhija ta' 13q waħedha (91% v 62%; $p = 0.0087$) kkurati b'MabCampath meta mqabbel ma' chlorambucil. Xejra lejn ORR imtejjeb kienet osservata f'pazjenti bi tnehhija ta' 17p ikkurati b'MabCampath (64% v 20%; $p = 0.0805$). Irkupru komplut kien ukoll superjuri f'pazjenti bi tnehhija ta' 13q waħedha ikkurati b'MabCampath (27% v 0%; $p = 0.0009$). PFS medjan kien superjuri f'pazjenti bi tnehhija ta' 13 q waħedha kkurati b'MabCampath (24.4 v 13.0 xhur; $p = 0.0170$ stratifikati skond Stadju Rai). Xejra lejn PFS imtejjeb kienet osservata f'pazjenti bi tnehhija ta' 17q, trisomy 12 u karjotip normali, li ma laħqitx sinifikanza minhabba daqs ta' kampjun żgħir.

Analizi ta' CMV permezz ta' PCR:

Fil-prova randomised b'kontrolli f'pazjenti kkurati għall-ewwel darba (Studju 4), il-pazjenti fil-grupp ta' MabCampath kienu ttestjati kull ġimgħa għal CMV permezz ta' analizi ta' PCR (polymerase chain reaction) mill-bidu sa tmiem it-terapija, u kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn wara tmiem it-terapija. F'dan l-istudju, CMV mhux sintomatiku pożittiv biss permezz ta' PCR kien irrapportat f'77/147 (52.4%) pazjent ikkurat b'MabCampath; infezzjoni sintomatika ta' CMV kienet irrapportata b'mod inqas komuni f'23/147 pazjent (16%) ikkurat b'MabCampath. Fil-grupp ta' MabCampath 36/77 (46.8) pazjent b'CMV mhux sintomatiku pożittiv bil-PCR irrevew terapija antivirali u 47/77 (61%) minn dawn il-pazjenti kellhom it-terapija ta' MabCampath interrotta. Il-preżenza ta' CMV mhux sintomatiku pożittiv permezz tal-PCR jew infezzjoni sintomatika ta' CMV pożittiva permezz ta' PCR waqt il-kura b'MabCampath ma kellha l-ebda impatt li jista' jitkejjel fuq is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Pazjenti b'B-CLL ikkurati qabel:

Id-determinazzjoni ta' l-effikazzja ta' MabCampath hija msejsa fuq ir-rispons globali u r-rati ta' sopravivenza. Dejta disponibbli minn tliet studji dwar B-CLL mingħajr kontrolli huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

Parametri tal-effikaċja	Studju 1	Studju 2	Studju 3
Numru ta' Pazjenti	93	32	24
Grupp Dijanjostiku	Pazjenti b'B-LL li kienu rċewew <i>alkylating agent</i> u fludarabin li ma hadimx	Pazjenti b'B-CLL li kienu naqsu milli jirrispondu jew irkadaw wara kura b'kimoterapija konvenzjonali	Pazjenti b'B-CLL (flimkien ma' PLL) li kienu naqsu milli jirrispondu jew irkadaw wara kura b'fludarabin
Età Medjana (snin)	66	57	62
Karatteristiċi tal-Marda (%)			
Stadju Rai III/IV	76	72	71
Sintomi B	42	31	21
Terapiji ta' Qabel (%)			
<i>Alkylating Agents</i>	100	100	92
Fludarabine	100	34	100
Numru ta' Korsijiet ta' Qabel (firxa)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Kors ta' Dożagg Inizjali	Żjieda gradwali minn 3 sa 10 sa 30 mg	Żjieda gradwali minn 10 sa 30 mg	Żjieda gradwali minn 10 sa 30 mg
Kors ta' Dożagg Finali	30 mg iv 3 x fil-gimgha	30 mg iv 3 x fil-gimgha	30 mg iv 3 x fil-gimgha
Rata ta' Rispons Globali (%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
(95% Intervall ta' kunfidenza)	2 31	0 21	0 29
Rispons Shih Rispons Parzjali			
Perjodu Medju ta' Rispons (xhur)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Żmien Medju sa Rispons (xhur)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Sopravivenza minghajr Progressjoni (xhur)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
(95% Intervall ta' kunfidenza)			
Sopravivenza (xhur): (95% Intervall ta' kunfidenza)			
Pazjenti kollha	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pazjenti li rrispondew	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = mhux milhuq

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika kienet ikkaratterizzata f'pazjenti li qatt ma hadu MabCampath qabel li kellhom lewkimja limfoċita kronika taċ-ċellula B (B-CLL) li kienu rċewew terapija minn qabel b'analogi purini li ma hadmitx. MabCampath kien moghti bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' saghtejn, fl-iskeda ta' doża rrakkomandata, li bdiet bi 3 mg u żdiedet sa 30 mg, 3 darbiet fil-gimgha, sa 12-il gimgha. Il-farmakokinetika ta' MabCampath segwiet mudell b'2 kompartamenti u wriet kinetiċi ta' eliminazzjoni li mhumix lineari. Wara l-ahhar doża ta' 30 mg, il-volum medjan ta' distribuzzjoni fi stat fiss kien ta' 0.15 l/kg (firxa: 0.1 - 0.4 l/kg), li jindika li d-distribuzzjoni kienet primarjament fil-kompartamenti ta'

fluwidu extra-ċellulari u tal-plażma. Ir-rata ta' tnehhija sistematika naqset b'għoti ripetut minhabba tnaqqis fit-tnehhija medjata mir-riċetturi (i.e. telf ta' riċetturi CD52 fil-periferiji). B'għoti ripetut u konsegwentement akkumulazzjoni fil-konċentrazzjoni tal-plażma, ir-rata ta' eliminazzjoni resqet lejn kinetika *zero-order*. B'hekk, il-*half-life* kienet ta' 8 sigħat (firxa: 2-32 siegħa) wara l-ewwel doża ta' 30 mg u kienet ta' 6 ijiem (firxa: 1-14-il ġurnata) wara l-aħħar doża ta' 30 mg. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss ġew milhuqa wara madwar 6 ġimghat ta' dożaġġ. Ma kienet osservata l-ebda differenza evidenti fil-farmakokinetika bejn l-irġiel u n-nisa u lanqas ma ġie osservat xi effett evidenti minhabba l-età.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Evalwazzjoni ta' qabel l-użu kliniku ta' alemtuzumab f'annimali kienet ristretta għal xadini cynomolgus minhabba n-nuqqas ta' l-espressjoni ta' l-antigen CD52 fi speċi li mhumex primati.

Limfoċitopenija kienet l-aktar effett komuni relatat mal-kura f'din l-ispeċi. Effett kemmxejn kumulattiv fuq il-grad ta' tnaqqis fil-limfoċiti ntwerfa f'diversi studji b'doži ripetuti meta mqabbel ma' studji b'doża waħda. It-tnaqqis fil-limfoċiti kien reversibbli malajr wara il-waqfien tad-dożaġġ. Newtopenija reversibbli kienet osservata wara doża kuljum fil-vini jew taħt il-ġilda għal 30 ġurnata, imma mhux wara doži waħdiena jew doża kuljum għal 14-il ġurnata. Riżultati istopatoloġiċi minn kampjuni tal-mudullun ma wrew l-ebda bidla partikolari minhabba l-kura. Doži waħdiena fil-vini ta' 10 u 30 mg/kg ikkaġunaw pressjoni baxxa moderata sa severa relatata mad-doża flimkien ma' takikardija hafifa.

Irbit ta' MabCampath ma' Fab kien osservat f'tessuti limfatiċi u fis-sistema fagoċita mononukleari. Irbit sinifikanti ma' Fab kien osservat ukoll fl-apparat riproduttiv maskili (epididimis, sperma, bużżieqa seminali) u l-ġilda.

Fl-istudji tossoloġiċi ta' fuq, l-ebda sejba ohra ma tipprovdin formazzjoni ta' rilevanza sinifikanti għal użu kliniku.

Ma sarux studji ta' perijodu ta' żmien qasir jew twil fuq l-annimali b'MabCampath sabiex jiġi stmat il-potenzjal karċinoġeniku u mutaġeniku.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Disodium edetate

Polysorbate 80

Potassium chloride

Potassium dihydrogen phosphate

Sodium chloride

Dibasic sodium phosphate

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohrajn hlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

Mhux magħruf li jeżistu inkompatibilitajiet ma' prodotti mediċinali ohrajn. Madankollu, prodotti mediċinali ohra m'għandhomx jithaltu ma' l-infużjoni ta' MabCampath jew jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess pajp għal gol-vina.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ: 3 snin

Soluzzjoni rikostitwita: MabCampath ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi. MabCampath għandu jintuża fi żmien 8 sigħat wara li jkun gie dilwit. Is-soluzzjonijiet jistgħu jinħażnu f' temperatura ta' 15°C - 30°C jew jitqegħdu fil-frigġ. Dan jista' jiġi aċċettat biss jekk il-preparament tas-soluzzjoni ssir taħt kondizzjonijiet strettament aseptiċi u s-soluzzjoni tkun imħarsa mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ċar tal-ħġieġ ta' tip I, magħluq b'tapp tal-lastku, li fih 1 ml ta' konċentrat.

Daqs tal-pakkett: kartuna ta' 3 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi spezzjonat għal frak żgħir u għal tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Jekk hemm xi frak jew il-konċentrat huwa kulurit, il-kunjett m'għandux jintuża.

MabCampath ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi, u għalhekk huwa rrakkomandat li MabCampath jiġi ppreparat għall-infuzjoni fil-vini permezz ta' teknika aseptika u li s-soluzzjoni għall-infuzjoni tiġi mogħtija fi żmien 8 sigħat wara l-preparazzjoni u mħarsa mid-dawl. L-ammont meħtieġ tal-kontenut tal-kunjett għandu jiġi miżjud ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infuzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew ta' glucose (5%). Il-borża għandha tiġi maqluba bil-mod ta' taħt fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata peress li ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi.

Prodotti mediċinali ohra m'għandhomx jiġu miżjuda mas-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' MabCampath u m'għandhomx jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess papp għal ġol-vina (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' MabCampath. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti tal-latex u nuċċalijiet tas-sigurtà sabiex jiġi evitat esponiment f'każ ta' ksur tal-kunjett jew tixrid aċċidentali iehor. Nisa li huma tqal jew li qed jippruvaw johorġu tqal m'għandhomx jimmanniġġjaw MabCampath.

Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa għall-immaniġġjar u r-rimi. Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jiġi mormi permezz ta' incinerazzjoni.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/193/002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 06/07/2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 10/07/2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U D-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U D-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manufattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belġju

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk CB9 8PU
Ir-Renju Unit

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Il-Ġermanja

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' fuljett edukattiv ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali.

Id-detentur ta' L-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li jippreskrivu MabCampath jinghataw pakkett ta' informazzjoni għal professjonisti fil-qasam tas-saħħa li jkun jikkonsisti minn:

- Fuljett edukattiv
- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC), Fuljett ta' Tagħrif u Tikkettjar

Punti essenzjali li għandhom jiġu inklużi fil-fuljett edukattiv

- Ir-riskju ta' infezzjonijiet opportunistiċi, b'mod partikolari viremija CMV
- Rakkomandazzjoni li jiġu evitati tilqim b'vaċċini ħajjin għal ta' lanqas 12-il xahar wara t-tmim ta' terapija b'MabCampath
- Ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni
 - o Il-bżonn li tingħata medicina minn qabel
 - o Li kura għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li tinkludi mizuri għar-risuxxizzjoni għandha tkun disponibbli waqt l-ghoti
 - o Li r-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni huwa l-ogħla fl-ewwel ġimgħa ta' terapija
 - o Li jekk ir-reazzjoni hija moderata jew severa, id-doża għandha titkompla fl-istess livell (ie. id-doża m'għandiex tizdied) sakemm kull doża tkun ittollerata tajjeb
 - o Li jekk ma tingħatax terapija għal aktar minn 7 ijiem, aMabCampath għandu jerga' jinbeda mill-ġdid b'doża li tizdied b'mod gradwali

• KUNDIZZJONIJIET OHRA

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq għandu jkompli jissottometti PSURs kull sena jekk ma jiġix speċifikat mod ieħor mis-CHMP.

Sistema ta' l-immaniġġar tar-riskju

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jimpenna ruhu li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza kif inhu deskritt fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif inhu deciz fl-verżjoni 3.3 tas-Sistema ta' l-Immaniġġar tar-Riskju inkluż f' Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u aġġornamenti sussegwenti tas-Sistema ta' l-Immaniġġar tar-Riskju kif deciz mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Uman ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Uman fuq is-Sistemi ta' l-Immaniġġar tar-Riskju, kull aġġornament fis-Sistema ta' l-Immaniġġar tar-Riskju jrid jiġi pprezentat mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk kull aġġornament fis-Sistema ta' l-Immaniġġar tar-Riskju jrid jiġi pprezentat:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq is-Sistema ta' Farmakovigilanza jew fuq l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fiż-żmien 60 jum ta' meta għandu jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);

Meta l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabCampath 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Alemtuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

1ml fih 10 mg ta' alemtuzumab. Kull ampulla fiha 30mg ta' alemtuzumab.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi oħra:

Disodium edetate, polysorbate 80, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
3 ampulli x 3 ml
30 mg/3 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS
Aqra l-fuljett għaż-żmien li jdum tajjeb il-prodott rikostitwit

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2°C-8°C).

Taghmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK APPLIKABBLI

Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jintrema permezz ta' incinerazzjoni.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, l-Olanda

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/193/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
AMPULLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabCampath 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Alemtuzumab
Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 mg/3 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MabCampath 30 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Alemtuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

1ml fih 30 mg ta' alemtuzumab. Kull kunjett fiha 30mg alemtuzumab.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi oħra:

Disodium edetate, polysorbate 80, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
3 kunjetti x 1 ml
30 mg/3 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS
Aqra l-fuljett għaż-żmien li jdum tajjeb il-prodott rikostitwit

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2°C-8°C).

Taghmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK APPLIKABBLI

Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jintrema permezz ta' incinerazzjoni.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, l-Olanda

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/193/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MabCampath 30 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Alemtuzumab
Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 mg/ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

MabCampath 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Alemtuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum MabCampath u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża MabCampath
3. Kif tuża MabCampath
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen MabCampath
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM MABCAMPATH U GĦALXIEX JINTUŻA

MabCampath jintuża għall-kura ta' pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL), kanċer tal-limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demm). Huwa jintuża f'pazjenti li għalihom tahlitiet ta' kura inkluż fludarabine (medicina oħra li tintuża fil-lewkimja) mhux xierqa.

Is-sustanza attiva f'MabCampath, alemtuzumab, hi antikorpi monoklonali. Antikorpi monoklonali huwa antikorpi (tip ta' proteina) li gie ddisinjat biex jagħraf u jehel ma' struttura speċifika (msejha antiġen) li tinstab f'ċertu ċelluli fil-gisem. F'CLL, jigu prodotti limfoċiti żejda. Alemtuzumab gie ddisinjat beix jehel ma' glycoprotein (proteina li hi miksiya b'molekuli taz-zokkor) li tinstab fil-wieċ tal-limfoċiti. Bħala riżultat ta' dan it-tagħqid, il-limfoċiti jmutu, u dan jgħin jikkontrolla s-CLL.

2. QABEL MA TUŻA MABCAMPATH

Tużax MabCampath jekk inti:

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal alemtuzumab jew għal proteini ta' orġini simili jew sustanzi oħra ta' MabCampath (ara sezzjoni 6 "Aktar Tagħrif"). It-tabib tiegħek se jinfurmak dwar dan.
- għandek infezzjoni.
- għandek HIV.
- għandek tumor malinn attiv iehor.
- inti tqila (ara wkoll "Tqala").

Oqghod attent hafna b'Mabcampath

Meta **tirċievi** MabCampath **l-ewwel darba**, jista' jkollok xi effetti sekondarji wara l-ewwel infużjonijiet (ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu"). Dawn l-effetti jonqsu bil-mod hekk kif il-kura tissokta.

Inti tista' tinghata wkoll

- **steroidi, antistamini jew analġeżiċi** (kura għad-deni) biex jgħinu jtaffu xi ftit mill-effetti sekondarji.

Id-dożaġġ ta' MabCampath mhux ser titqawwa qabel l-effetti jonqsu.

Kura b'MabCampath tista' tnaqqas ir-reżistenza naturali tiegħek għall-infezzjonijiet

- jistgħu jinghatawlek **anti-bijotiċi** u **antivirali** sabiex jipprovdulek aktar protezzjoni.

Waqt it-terapija tiegħek b'MabCampath u għal ta' lanqas xahrejn wara inti se tiġi eżaminat għal sintomi ta' ċertu tip ta' infezzjoni virali li tissejjah *cytomegalovirus* (CMV).

It-tabib tiegħek ser jissorveljak b'attenzjoni, jekk inti

- għandek **mard tal-qalb jew uġiġ fis-sider** u/jew qed tircievi kura biex tnaqqas **il-pressjoni tad-dem**, peress li MabCampath jista' jaggrava dawn il-kundizzjonijiet. Pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' attakk tal-qalb.
- fil-passat inti ġejt ikkurat b'**kimoterapija** jew **medicini ġenerali** li għandhom riskju għoli li jikkawwaw hsara lill-qalb, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jimmonitorja l-funzjoni kardijaka tiegħek (ECG, rata tal-qalb, piż tal-ġisem) waqt li tkun qed tircievi MabCampath.
- ikollok effetti sekondarji ohra, hafna drabi disturbu marbuta mad-dem ikkawżati minn MabCampath. It-tabib tiegħek se jkun jissorvelja l-effetti tal-kura u l-progress tiegħek b'attenzjoni billi jeżaminak u billi jiehu kampjuni tad-dem għall-analiżi fuq bażi regolari.
- għandek aktar minn 65 sena, peress li tista' tkun aktar intolleranti għal medicina minn pazjenti ohra.

Jista' jkollok esperjenza ta' reazzjoni **allergika jew ta' sensittività eċċessiva** għas-soluzzjoni ta' MabCampath, speċjalment kontra l-proteina li tinsab fiha, waqt li tkun qed tinghata l-infuzjoni. It-tabib tiegħek jikkurak għal dan, jekk dan iseħh.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjoni fatali għat-**trasfużjoni** ta' kwalunkwe prodotti tad-dem wara l-kura b'MabCampath, hu rakkomandat li tkellem lit-tabib tiegħek dwar l-**irradjazzjoni ta' prodotti tad-dem** qabel ma tircievi t-trasfużjoni. Għandek tinforma lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi mhux tas-soltu wara trasfużjoni.

MabCampath mhux irrakkomandat fit-tfal li għandhom inqas minn 17-il sena jew f'pazjenti li għandhom disturbu tal-kliwi jew tal-fwied.

Meta tiehu medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

B'mod partikolari, **m'għandekx** tinghata MabCampath fi żmien 3 ġimgħat mit-tehid ta' **medicini ohra kontra l-kanċer**.

Barra dan, m'għandekx tkun vaċċinat b'vaċċini b'virus haġ waqt il-kura u għal ta' l-anqas 12-il xahar wara li tkun temmejt il-kura tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tircievi xi vaċċini.

Tqala

MabCampath m'ghandux jinghata lil pazjenti li huma tqal, għalhekk jekk inti:

- tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih.
- mara li jista' jkollok it-tfal jew raġel fertili, għandek tuża mezzi effettivi ta' kontraċezzjoni qabel ma' tibda l-kura, waqt il-kura u għal 6 xhur wara li tintemm il-kura.

Treddigh

Għandek tiegħaf tredda' meta tibda l-kura tiegħek u m'għandekx tibda tredda' mill-ġdid qabel ta' l-anqas 4 ġimgħat wara li tkun spiċċajt il-kura u tkun tkellimt mat-tabib tiegħek dwar dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' MabCampath fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għandek toqgħod attent/a peress li ġew osservati każijiet ta' konfużjoni u nġhas. Għandek issaqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

3. KIF TUŻA MABCAMPATH

MabCampath jinghata f'wahda mill-vini tiegħek permezz ta' dripp (ara wkoll 'Tagħrif mahsub għall-professjonisti fil-qasam mediku').

Kull darba li tinghata MabCampath, dan jiehu madwar sagħtejn biex is-soluzzjoni kollha tidhol fid-demm.

Kura b'MabCampath tista' titkompla sa **12-il ġimgħa** skond il-progress tiegħek.

Matul l-ewwel ġimgħa, it-tabib tiegħek se jżid id-doża ta' MabCampath bil-mod biex inaqqas il-possibbiltà li int ikollok effetti sekondarji u biex jippermetti lill-ġisem tiegħek jittollera lil MabCampath aħjar.

Jekk ikollok effetti sekondarji b'krija, id-doži ż-żgħar tal-bidu jistgħu jibqgħu jiġu ripetuti sakemm l-effetti jgħaddu jew jonqsu. It-tabib se jissorveljak b'attenzjoni u jiddeċiedi x'inhuma l-ammonti xierqa ta' MabCampath li għandhom jinghatawlek waqt il-perjodu ta' kura.

Jekk jinghata aktar MabCampath milli suppost

Jekk ikollok xi effetti sekondarji t-tabib tiegħek se jikkurak kif jixraq.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, MabCampath jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik xi mediċini ohra jew jibdel id-doża biex inaqqas l-effetti sekondarji (ara sezzjoni 2 "Oqgħod attent hafna b'MabCampath").

Effetti sekondarji serji, inkluz diffikultà biex tiehu n-nifs, infjammazzjoni tal-pulmun, qtugħ ta' nifs estrem, hass hażin, attakk tal-qalb, livell baxx ta' ċelluli homor u ta' plejtlits fid-demm, infezzjonijiet, fsada fil-mohħ (emorraġija intrakranjali) sehhew b'konsegwenzi fatali. Mard assoċjat ma' sistema immuni attiva żzejjed, fejn is-sistema immuni tattakka lill-ġismek stess, tista' twassal għal ammont baxx ta' ċelluli tad-demm homor, ammont baxx ta' plejtlits fid-demm u/jew ammont baxx ta' ċelluli tad-demm bojod, u disturbji fin-nervaturi, u dawn jistgħu wkoll ikunu fatali. **Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.**

Barra dan, kien irrapportat ittestjar li jindika l-prezenza ta' antikorpi li jistgħu jeqirdu ċ-ċelluli homor tad-demmm (Test ta' Coombs).

Effetti sekondarji **komuni hafna** (osservati f'ta' l-inqas pazjent wiehed minn kull 10 ikkurati fil-provi kliniċi):

Ġeneralment wiehed jew aktar minn dawn l-effetti jseħħu fl-ewwel ġimgħa wara l-bidu tal-kura:

- deni, tertir/sirdat, għaraq, tqalligh (thossok ma tiflahx), rimettar, pressjoni baxxa, għadd ta' ċelluli bojod/homor fid-demmm baxx, infezzjonijiet inkluż pnemonja u ivvalenar tad-demmm, irritazzjoni u/jew infafet fil-halq u madwar, għadd ta' plejtlits fid-demmm baxx, gheja, raxx, haġġ, leżjonijiet homor ibbuzzati fil-ġilda, qtugħ ta' nifs, uġigh ta' ras, dijarea u nuqqas t'aptit.

Ġeneralment dawn huma problemi hfief sa moderati u jonqsu b'mod gradwali matul il-kors tal-kura.

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn pazjent wiehed sa 10 minn kull 100 ikkurati fil-provi kliniċi):

- pressjoni għolja, rata li thabbat il-qalb mghaġla jew bil-mod, thoss lil qalbek ittellaq, spażmu fil-vini/arterji
- ħmura fil-wiċċ, tbengil fil-ġilda
- bidla fit-togħma
- tnaqqis fis-sens tal-hass
- sturdament, thossok qed iddur, hass hażin, movimenti ta' ċaqlieq jew roghda, thossok aġitat
- infjammazzjoni ta' l-ghajnejn (e.ż. konguntivite)
- sensazzjoni ta' tnggis jew ta' ħruq
- il-fwied ma jiffunzjonax tajjeb, stitikezza, indigestjoni, tghaddi l-gass
- infjammazzjoni, irritazzjoni u /jew rassa fil-pulmun, griżmejn u/jew sinus, ftit wisq ossiġni jilhaq l-organi tal-ġisem, sogħla, sogħla li ttella' d-demmm
- fsada addominali (e.ż. fl-istonku u fl-imsaren)
- reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni inkluż ħmura, nefha, uġigh, tbengil, infjammazzjoni
- ġeneralment thossok ma tiflahx, dgħufija, uġigh f'partijiet diversi tal-ġisem (muskoli, dahar, sider, għadam, ġogi, stonku u intestini)
- tnaqqis fil-piż, deidrazzjoni, ghatx, nefha fir-riġlejn, sensazzjoni ta' bidla fit-temperatura, livelli baxxi ta' kalċju jew sodju fid-demmm
- sintomi bħal tal-influenza
- axxess, ħmura fil-ġilda jew reazzjoni allergika fil-ġilda, nfafet fil-ġilda
- konfużjoni, ansjetà, depressjoni, nuqqas ta' rqad

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn pazjent wiehed sa 10 minn kull 1,000 ikkurati fil-provi kliniċi):

- disturbi fil-mudullun tal-għadam
- disturbi fil-qalb (tieqaf il-qalb, attakk ta' qalb, kongestjoni fil-qalb, rata irregolari tal-qalb)
- disturbi tad-demmm (tagħqid tad-demmm anormali, tnaqqis fil-proteina, livelli baxxi ta' potassju)
- zokkor għoli fid-demmm, dijabete taggrava
- fsada u infjammazzjoni tal-ħanek, infafet fuq l-ilsien, l-immieher jinfaraġ
- fluwidu fil-pulmuni, diffikultà biex tiehu n-nifs, hoss mhux normali man-nifs, imnieher iqattar, affarijiet anormali fil-pulmun, disturbi tal-glandoli limfatiċi
- nervi, mod ta' ħsieb mhux normali
- nefha madwar l-ghajn
- hoss fil-widnejn, telf tas-smigh
- sulluzzu, tifwiq
- hanqa

- funzjoni mhux normali tal-kliewi
- paralisi fil-musrana ż-żghira
- impotenza
- nuqqas ta' stabbiltà, żjieda fit-ton tal-muskoli
- żjieda mhux normali jew bidla fis-sensittività tal-mess
- sensazzjoni/thossok mhux normali jew moviment mhux normali
- uġigh meta tghaddi l-awrina, tnaqqis fit-tnixxija tal-awrina, żjieda fil-frekwenza ta' l-awrina, demm fl-awrina, inkontinenza
- sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur (disturb metaboliku, li jista' jibda b' uġigh fil-ġenbejn u demm fl-awrina)

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN MABCAMPATH

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax MabCampath wara d-data ta' skadenza (JIS) li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta ta' l-ampulla. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C-8° C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

MabCampath għandu jintuża fi żmien 8 sigħat wara d-dilwizzjoni. Matul dak il-hin, is-soluzzjoni tista' tinhażen f'temperatura ta' 15°C-30°C jew jitpoġġa fi friġġ.

Tużax MabCampath jekk tinnota kwalunkwe sinjali ta' frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ghoti.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Il-professjonist fil-qasam tas-saħħa tiegħek se jarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGĦRIF

X'fih MabCampath

Is-sustanza **attiva** hi alemtuzumab.

1ml fih 10 mg ta' alemtuzumab. Kull ampulla fiha 30 mg ta' alemtuzumab.

Is-sustanzi **l-oħra** huma disodium edetate, polysorbate 80, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate u ilma għall-injezzjonijiet.

Id-Dehra ta' MabCampath u l-kontenuti tal-pakkett

MabCampath huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni disponibbli f' ampulla tal-ħġieġ.

Kull pakkett ta' MabCampath fih 3 ampulli.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, l-Olanda

Il-Manifattur:

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ir-Renju Unit

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

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-taghrif li jmiss huwa mahsub għall-professjonisti fil-qasam mediku biss:

Skond it-tolerabilità waqt l-ewwel ġimgħa, 3 mg ta' MabCampath jingħata f'Ġurnata 1, wara 10 mg f'Ġurnata 2 u wara 30 mg f'Ġurnata 3. MabCampath se jingħata f'dożi ta' 30 mg tliet darbiet fil-ġimgħa, ġurnata iva u oħra le, sa 12-il ġimgħa.

Il-kontenut tal-ampulla għandu jiġi spezzjonat għal frak żgħir u għal kull tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Jekk hemm xi frak jew is-soluzzjoni hija kulurita, l-ampulla m'għandiex tintuża.

MabCampath ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi, u għalhekk huwa rrakkomandat li MabCampath jiġi ppreparat għall-infużjoni fil-vini permezz ta' teknika aseptika u li s-soluzzjoni għall-infużjoni tiġi mogħtija fi żmien 8 siegħat wara l-preparazzjoni u mharsa mid-dawl. L-ammont mehtieġ tal-kontenut ta' l-ampulla għandu jiġi mizjud ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew ta' glucose (5%), permezz ta' filtru sterili ta' 5 µm, li mhux tal-fibra u li ma tantx jorbot proteini. Il-borża għandha tiġi maqluba bil-mod ta' taht fuq sabiex tithallat is-soluzzjoni. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata peress li ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi.

Prodotti mediċinali oħra m'għandhomx jiġu mizjuda mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' MabCampath u m'għandhomx jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess pajp għal ġol-vina.

Għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' MabCampath. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti tal-latex u nuċċalijiet tas-sigurtà sabiex jiġi evitat esponiment f'każ ta' ksur ta' l-ampulla jew tixrid aċċidentali iehor. Nisa li huma tqal jew li qed jippruvaw johorġu tqal m'għandhomx jimmanniġġjaw MabCampath.

Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa għall-immaniġġjar u r-rimi. Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jintrema permezz ta' incinerazzjoni.

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

MabCampath 30 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Alemtuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum MabCampath u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża MabCampath
3. Kif tuża MabCampath
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen MabCampath
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU MABCAMPATH U GHALXIEX JINTUŻA

MabCampath jintuża għall-kura ta' pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL), kanċer tal-limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demem). Huwa jintuża f'pazjenti li għalihom tahlitiet ta' kura inkluż fludarabine (medicina oħra li tintuża fil-lewkimja) mhux xierqa.

Is-sustanza attiva f'MabCampath, alemtuzumab, hi antikorpi monoklonali. Antikorpi monoklonali huwa antikorpi (tip ta' proteina) li gie ddisinjat biex jagħraf u jehel ma' struttura speċifika (msejha antiġen) li tinstab f'ċertu ċelluli fil-gisem. F'CLL, jigu prodotti limfoċiti żejda. Alemtuzumab gie ddisinjat beix jehel ma' glycoprotein (proteina li hi miksiya b'molekuli taz-zokkor) li tinstab fil-wieċ tal-limfoċiti. Bħala riżultat ta' dan it-tagħqid, il-limfoċiti jmutu, u dan jgħin jikkontrolla s-CLL.

2. QABEL MA TUŻA MABCAMPATH

Tużax MabCampath jekk inti:

- allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal alemtuzumab jew għal proteini ta' origini simili jew għal sustanzi oħra ta' MabCampath (ara sezzjoni 6 "Aktar Tagħrif"). It-tabib tiegħek se jinfurmak dwar dan.
- għandek infezzjoni.
- għandek HIV.
- għandek tumor malinn attiv iehor.
- inti tqila (ara wkoll "Tqala").

Oqghod attent hafna b'Mabcampath

Meta tircievi MabCampath l-ewwel darba, jista' jkollok xi effetti sekondarji wara l-ewwel infużjonijiet (ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu"). Dawn l-effetti jonqsu bil-mod hekk kif il-kura tissokta.

Inti tista' tinghata wkoll

- steroidi, antistamini jew analġeżiċi (kura għad-deni) biex jgħinu jtaffu xi ftit mill-effetti sekondarji.

Id-dożaġġ ta' MabCampath mhux ser titqawwa qabel l-effetti jonqsu.

Kura b'MabCampath tista' tnaqqas ir-reżistenza naturali tiegħek għall-infezzjonijiet

- jistgħu jinghatawlek **anti-bijotiċi** u **antivirali** sabiex jipprovdulek aktar protezzjoni.

Waqt it-terapija tiegħek b'MabCampath u għal ta' lanqas xahrejn wara inti se tiġi eżaminat għal sintomi ta' ċertu tip ta' infezzjoni virali li tissejjah *cytomegalovirus* (CMV).

It-tabib tiegħek ser jissorveljak b'attenzjoni, jekk inti

- għandek **mard tal-qalb jew uġigh fis-sider** u/jew qed tircievi kura biex tnaqqas il-pressjoni tad-demmm, peress li MabCampath jista' jaggrava dawn il-kundizzjonijiet. Pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' attakk tal-qalb.
- fil-passat inti ġejt ikkurat b'**kimoterapiji** jew **medicini ġenerali** li għandhom riskju għoli li jikkaġunaw hsara lill-qalb, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jimmonitorja l-funzjoni kardijaka tiegħek (ECG, rata tal-qalb, piż tal-ġisem) waqt li tkun qed tircievi MabCampath.
- ikollok effetti sekondarji ohra, hafna drabi disturbi marbuta mad-demmm ikkawżati minn MabCampath. It-tabib tiegħek se jkun jissorvelja l-effetti tal-kura u l-progress tiegħek b'attenzjoni billi jeżaminak u billi jieħu kampjuni tad-demmm għall-analiżi fuq bażi regolari.
- għandek aktar minn 65 sena, peress li tista' tkun aktar intolleranti għal medicina minn pazjenti ohra.

Jista' jkollok esperjenza ta' reazzjoni **allergika** jew ta' **sensittività eċċessiva** għas-soluzzjoni ta' MabCampath, speċjalment kontra l-proteina li tinsab fiha, waqt li tkun qed tinghata l-infużjoni. It-tabib tiegħek jikkurak għal dan, jekk dan isehh.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjoni fatali għat-**trasfużjoni** ta' kwalunkwe prodotti tad-demmm wara l-kura b'MabCampath, hu rakkomandat li tkellem lit-tabib tiegħek dwar l-**irradjazzjoni ta' prodotti tad-demmm** qabel ma tircievi t-trasfużjoni. Għandek tinforma lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi mhux tas-soltu wara trasfużjoni.

MabCampath mhux irrakkomandat fit-tfal li għandhom inqas minn 17-il sena jew f'pazjenti li għandhom disturbi tal-kliwi jew tal-fwied.

Meta tieħu medicini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu jew haċt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr ricetta.

B'mod partikolari, **m'għandekx** tinghata MabCampath fi żmien 3 ġimgħat mit-teħid ta' medicini ohra kontra l-kanċer.

Barra dan, m'għandekx tkun vaċċinat b'vaċċini b'virus haġ waqt il-kura u għal ta' l-anqas 12-il xahar wara li tkun temmejt il-kura tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tircievi xi vaċċini.

Tqala

MabCampath m'għandux jinghata lil pazjenti li huma tqal, għalhekk jekk inti:

- tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih.
- mara li jista' jkollok it-tfal jew raġel fertili, għandek tuża mezzi effettivi ta' kontraċezzjoni qabel ma' tibda l-kura, waqt il-kura u għal 6 xhur wara li tintemm il-kura.

Treddigh

Ghandek tieqaf tredda' meta tibda l-kura tieghek u m'ghandekx tibda tredda' mill-ġdid qabel ta' l-anqas 4 ġimgħat wara li tkun spiċċajt il-kura u tkun tkellimt mat-tabib tieghek dwar dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti ta' MabCampath fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, ghandek toqghod attent/a peress li ġew osservatikażijiet ta' konfużjoni u nġhas. Ghandek issaqsi lit-tabib tieghek għal parir.

3. KIF TUŻA MABCAMPATH

MabCampath jingħata f'wahda mill-vini tieghek permezz ta' dripp (ara wkoll 'Tagħrif maħsub għall-professjonisti fil-qasam mediku').

Kull darba li tingħata MabCampath, dan jiehu madwar sagħtejn biex is-soluzzjoni kollha tidhol fid-demm.

Kura b'MabCampath tista' titkompla sa **12-il ġimgħa** skond il-progress tieghek.

Matul l-ewwel ġimgħa, it-tabib tieghek se jżid id-doża ta' MabCampath bil-mod biex inaqqas il-possibbiltà li int ikollok effetti sekondarji u biex jippermetti lill-ġisem tieghek jittollera lil MabCampath aħjar.

Jekk ikollok effetti sekondarji bikrija, id-doži ż-żgħar tal-bidu jistgħu jibqgħu jiġu ripetuti sakemm l-effetti jgħaddu jew jonqsu. It-tabib se jissorveljak b'attenzjoni u jiddeċiedi x'inhuma l-ammonti xierqa ta' MabCampath li għandhom jingħatawlek waqt il-perjodu ta' kura.

Jekk jingħata aktar MabCampath milli suppost

Jekk ikollok xi effetti sekondarji t-tabib tieghek se jikkurak kif jixraq.

4. EFFETTI SEKONDARJI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, MabCampath jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

It-tabib tieghek jista' jagħtik xi mediċini oħra jew jibdel id-doża biex inaqqas l-effetti sekondarji (ara sezzjoni 2, "Oqghod attent hafna b'MabCampath").

Effetti sekondarji serji, inkluż diffikultà biex tiehu n-nifs, infjammazzjoni tal-pulmun, qtugħ ta' nifs estrem, hażen, hażin, attakk tal-qalb, livell baxx ta' ċelluli homor u ta' plejtlits fid-demm, infezzjonijiet, fsada fil-moħħ (emorraġija intrakranjali) seħħew b'konsegwenzi fatali. Mard assoċjat ma' sistema immuni attiva żżejjed, fejn is-sistema immuni tattakka lill-ġismek stess, tista' twassal għal ammont baxx ta' ċelluli tad-demm homor, ammont baxx ta' plejtlits fid-demm u/jew ammont baxx ta' ċelluli tad-demm bojod, u disturbi fin-nervaturi, u dawn jistgħu wkoll ikunu fatali. **Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.**

Barra dan, kien irrapportat ittestjar li jindika l-preżenza ta' antikorpi li jistgħu jeqirdu ċ-ċelluli homor tad-demm (Test ta' Coombs).

Effetti sekondarji **komuni hafna** (osservati f'ta' l-inqas pazjent wiehed minn kull 10 ikkurati fil-provi kliniċi):

Ġeneralment wiehed jew aktar minn dawn l-effetti jsehhu fl-ewwel ġimgha wara l-bidu tal-kura:

- deni, tertir/sirdat, għaraq, tqalligh (thossok ma tiflahx), rimettar, pressjoni baxxa, għadd ta' ċelluli bojod/homor fid-demmm baxx, infezzjonijiet inkluż pnemonja u ivvalenar tad-demmm, irritazzjoni u/jew infafet fil-halq u madwar, għadd ta' plejtlits fid-demmm baxx, għeja, raxx, ħakk, lezzjonijiet homor ibbuzzati fil-ġilda, qtugħ ta' nifs, uġigh ta' ras, dijarea u nuqqas ta' aptit.

Ġeneralment dawn huma problemi ħfief sa moderati u jonqsu b'mod gradwali matul il-kors tal-kura.

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn pazjent wiehed sa 10 minn kull 100 ikkurati fil-provi kliniċi):

- pressjoni għolja, rata li tthabbat il-qalb mghaġla jew bil-mod, thoss lil qalbek ittellaq, spazmu fil-vini/arterji
- ħmura fil-wiċċ, tbengil fil-ġilda
- bidla fit-togħma
- tnaqqis fis-sens tal-ħass
- sturdament, thossok qed iddur, ħass ħazin, movimenti ta' ċaqlieg jew roghda, thossok aġitat
- infjammazzjoni ta' l-għajnejn (e.ż. konguntivite)
- sensazzjoni ta' tniġgis jew ta' ħruq fil-ġilda
- il-fwied ma jiffunzjonax tajjeb, stitikezza, indigestjoni, tgħaddi l-gass
- infjammazzjoni, irritazzjoni u /jew rassa fil-pulmun, griżmejn u/jew sinus, ftit wisq ossiġni jilhaq l-organi tal-ġisem, sogħla, sogħla li ttella' d-demmm
- fsada addominali (e.ż. fl-istonku u fl-imsaren)
- reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni inkluż ħmura, nefha, uġigh, tbengil, infjammazzjoni
- ġeneralment thossok ma tiflahx, dgħufija, uġigh f'partijiet diversi tal-ġisem (muskoli, dahar, sider, għadam, ġogi, stonku u intestini)
- tnaqqis fil-piż, deidrazzjoni, għatx, nefha fir-riglejn, sensazzjoni ta' bidla fit-temperatura, livelli baxxi ta' kalċju jew sodju fid-demmm
- sintomi bħal tal-influwenza
- axxess, ħmura fil-ġilda jew reazzjoni allergika fil-ġilda, nfafet fil-ġilda
- konfużjoni, ansjetà, depressjoni, nuqqas ta' rqa

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn pazjent wiehed sa 10 minn kull 1,000 ikkurati fil-provi kliniċi):

- disturbi fil-mudullun tal-għadam
- disturbi fil-qalb (tiegħ il-qalb, attakk ta' qalb, kongestjoni fil-qalb, rata irregolari tal-qalb)
- disturbi tad-demmm (tagħqid tad-demmm anormali, tnaqqis fil-proteina, livelli baxxi ta' potassju)
- zokkor għoli fid-demmm, dijabete taggrava
- fsada u infjammazzjoni tal-ħanek, infafet fuq l-ilsien, l-imnieher jinfaraġ
- fluwidu fil-pulmoni, diffikultà biex tiehu n-nifs, hoss mhux normali man-nifs, imnieher iqattar, affarijiet anormali fil-pulmun, disturbi tal-glandoli limfatiċi
- nervi, mod ta' ħsieb mhux normali
- nefha madwar l-għajnejn
- hoss fil-widnejn, telf tas-smigh
- sulluzzu, tifwiq
- ħanqa
- funzjoni mhux normali tal-kliewi
- paralisi fil-musrana ż-żghira
- impotenza
- nuqqas ta' stabbiltà, żjieda fit-ton tal-muskoli
- żjieda mhux normali jew bidla fis-sensittività tal-mess
- sensazzjoni/thossok mhux normali jew moviment mhux normali
- uġigh meta tgħaddi l-awrina, tnaqqis fit-tnixxija tal-awrina, żjieda fil-frekwenza ta' l-awrina, demm fl-awrina, inkontinenza

- sindrome tad-disintegrazzjoni tat-tumur (disturb metaboliku, li jista' jibda b' uġigh fil-ġenbejn u demm fl-awrina)

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN MABCAMPATH

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax MabCampath wara d-data ta' skadenza (JIS) li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C-8° C).

Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

MabCampath għandu jintuża fi żmien 8 sigħat wara d-dilwizzjoni. Matul dak il-hin, is-soluzzjoni tista' tinhażen f'temperatura ta' 15°C-30°C jew jitpoġġa fi friġġ.

Tużax MabCampath jekk tinnota kwalunkwe sinjali ta' frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Il-professionist fil-qasam tas-saħħa tiegħek se jarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih MabCampath

Is-sustanza **attiva** hi alemtuzumab.

Ml fih 30 mg ta' alemtuzumab. Kull kunjett fih 30 mg ta' alemtuzumab.

Is-sustanzi **l-oħra** huma disodium edetate, polysorbate 80, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate u ilma għall-injezzjonijiet.

Id-Dehra ta' MabCampath u l-kontenuti tal-pakkett

MabCampath huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni disponibbli f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull pakkett ta' MabCampath fih 3 kunjetti.

Id-Dehtur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, l-Olanda

Il-Manifattur:

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ir-Renju Unit

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

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss huwa maħsub għall-professjonisti fil-qasam mediku biss:

Skond it-tolerabilità waqt l-ewwel ġimgha, 3 mg ta' MabCampath jingħata f'Ġurnata 1, wara 10 mg f'Ġurnata 2 u wara 30 mg f'Ġurnata 3. MabCampath se jingħata f'dożi ta' 30 mg tliet darbiet fil-ġimgha, ġurnata iva u oħra le, sa 12-il ġimgha.

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi spezzjonat għal frak żgħir u għal kull tibdil fil-kulur qabel ma jingħata. Jekk hemm xi frak jew is-soluzzjoni hija kulurita, l-kunjett m'għandux jintuza.

MabCampath ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi, u għalhekk huwa rrakkomandat li MabCampath jiġi ppreparat għall-infuzzjoni fil-vini permezz ta' teknika aseptika u li s-soluzzjoni għall-infuzzjoni tiġi

mogħtija fi żmien 8 siegħat wara l-preparazzjoni u mharsa mid-dawl. L-ammont mehtieg tal-kontenut tal-kunjett għandu jiġi miżjud ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew ta' glucose (5%). Il-borża għandha tiġi maqluba bil-mod ta' taħt fuq sabiex titħallat is-soluzzjoni. Għandha tingħata attenzjoni sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata peress li ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi.

Prodotti mediċinali oħra m'għandhomx jiġu miżjuda mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' MabCampath u m'għandhomx jiġu infużi fl-istess waqt mill-istess pajp għal gol-vina.

Għandu jkun hemm kawtela waqt l-immaniġġjar u l-preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' MabCampath. Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti tal-latex u nuċċalijiet tas-sigurtà sabiex jiġi evitat esponiment f'każ ta' ksur tal-kunjett jew tixrid aċċidentali iehor. Nisa li huma tqal jew li qed jippruvaw johorġu tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw MabCampath.

Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa għall-immaniġġjar u r-rimi. Kull tixrid jew materjal ta' skart għandu jintrema permezz ta' incinerazzjoni.

Prodotti mediċinali li m'għadux awtorizzati