

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabCampath 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Één ml bevat 10 mg alemtuzumab.

Iedere ampul bevat 30 mg alemtuzumab

Alemtuzumab is een genetisch gemanipuleerd gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor een 21-28 kD lymfocytceloppervlaktglycoproteïne (CD52). Het antilichaam wordt geproduceerd in mammaliacel (ovarium van Chinese hamster) suspensiecultuur in een kweekmedium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Kleurloos tot lichtgeel concentraat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MabCampath is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet aangewezen is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

MabCampath dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van therapie ter behandeling van kanker.

Dosering

Tijdens de eerste behandelingsweek dient MabCampath te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt verdragen. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week, met tussenposen van een dag, tot een maximum van 12 weken.

Bij de meeste patiënten kan dosisverhoging tot 30 mg in 3-7 dagen worden bereikt. Wanneer zich echter acute matige tot ernstige bijwerkingen voordoen zoals hypotensie, rigors, koorts, kortademigheid, koude rillingen, huiduitslag en bronchospasme (waarvan sommige kunnen worden veroorzaakt door cytokinevrijzetting) bij de 3 mg of 10 mg dosisniveaus, dan dienen die doses dagelijks herhaald te worden tot ze goed worden verdragen alvorens te proberen de dosis verder te verhogen (zie rubriek 4.4).

De mediane duur van de behandeling was 11,7 weken voor eerstelijnspatiënten en 9,0 weken voor eerder behandelde patiënten.

Zodra een patiënt voldoet aan alle laboratorium- en klinische criteria voor een complete response, dient men te stoppen met MabCampath en de patiënt zorgvuldig te controleren. Wanneer de toestand van een patiënt verbetert (d.w.z. een partiële respons of stabiele ziekte bereikt) en dan een plateau bereikt zonder verdere verbetering gedurende 4 weken of langer, dan dient men te stoppen met MabCampath en de patiënt zorgvuldig te controleren. Men dient te stoppen met de behandeling

wanneer er aanwijzingen zijn van ziekteprogressie.

Concomiterende geneesmiddelen

Premedicatie

Gedurende een dosisverhoging moeten patiënten 30-60 minuten vóór elke infusie met MabCampath en daarna volgens klinische indicatie premedicatie krijgen met orale of intraveneuze corticosteroiden, een geschikt antihistaminicum en een geschikt analgeticum (zie rubriek 4.4).

Profylactische antibiotica

Standaard dienen alle patiënten antibiotica en antivirale middelen toegediend te krijgen tijdens en na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Richtlijnen voor dosisaanpassing

Als gevolg van het werkingsmechanisme van MabCampath zijn er geen aanbevelingen om de dosis aan te passen bij ernstige lymfopenie.

Bij een ernstige infectie of zware hematologische toxiciteit dient men de behandeling met MabCampath te onderbreken tot de problemen zijn opgelost. Het verdient aanbeveling de behandeling met MabCampath te onderbreken bij patiënten bij wie het aantal trombocyten daalt tot $< 25.000/\mu\text{l}$ of bij wie de absolute neutrofielentelling [absolute neutrophil count (ANC)] daalt tot $< 250/\mu\text{l}$. De behandeling met MabCampath kan worden voortgezet nadat de infectie of toxiciteit is verdwenen. De behandeling met MabCampath dient permanent gedisccontinueerd te worden als zich autoimmune anemie of autoimmune trombocytopenie voordoet. In de volgende tabel wordt de aanbevolen procedure getoond voor dosisaanpassing na het optreden van hematologische toxiciteit tijdens de behandeling:

Hematologische toxiciteit	Dosisaanpassing
trombocyten $< 25.000/\mu\text{l}$ en/of ANC $< 250/\mu\text{l}$	
Eerste voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 30 mg wanneer ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ en bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ is.
Tweede voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 10 mg wanneer ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ en bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Derde voorkomen	Staak de MabCampath therapie.
$\geq 50\%$ daling van de uitgangswaarde in patiënten met een uitgangswaarde ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ en/of een uitgangswaarde van bloedplaatjes aantallen $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Eerste voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 30 mg wanneer de uitgangswaarden weer zijn bereikt.
Tweede voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 10 mg wanneer de uitgangswaarden weer zijn bereikt.
Derde voorkomen	Staak de MabCampath therapie.

*Wanneer de behandeling langer dan 7 dagen wordt onderbroken moet de MabCampath therapie opnieuw begonnen worden met 3 mg, en vervolgens worden geëscaleerd tot 10 mg en daarna tot 30 mg voorzover dat getolereerd wordt.

Specifieke patiënten populaties

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Aanbevelingen zijn als hierboven vermeld voor volwassenen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MabCampath bij kinderen jonger dan 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De MabCampath-oplossing moet worden bereid volgens de in rubriek 6.6 gegeven instructies. Alle doses dienen te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 2 uur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor alemtuzumab, muriene proteïnen of voor een van de hulpstoffen,
- Actieve systemische infecties,
- HIV,
- Actieve tweede maligne tumoren,
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute bijwerkingen die zich kunnen voordoen bij de dosisverhogingen aan het begin van de behandeling en waarvan sommige het gevolg kunnen zijn van cytokinevrijzetting zijn onder meer hypotensie, koude rillingen/rigors, koorts, kortademigheid en huiduitslag. Bijkomende bijwerkingen omvatten misselijkheid, urticaria, braken, vermoeidheid, dyspnoe, hoofdpijn, pruritus, diarree en bronchospasme. De frequentie van de infusiereacties was het hoogst tijdens de eerste week van de behandeling en daalde tijdens de tweede of derde week van de behandeling bij patiënten die met MabCampath behandeld werden met een eerstelijnsbehandeling en bij eerder behandelde patiënten.

Wanneer deze verschijnselen matig tot ernstig zijn, dan dient de dosering te worden voortgezet op het zelfde niveau als vóór elke dosisverhoging, met geschikte premedicatie, tot elke dosis goed wordt verdragen. Wanneer langer dan 7 dagen wordt gestopt met de behandeling, dient MabCampath opnieuw toegediend te worden met geleidelijke dosisverhoging.

Bij patiënten die MabCampath hebben gekregen heeft zich hypotensie van voorbijgaande aard voorgedaan. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die met antihypertensiva worden behandeld. Bij deze patiëntenpopulatie zijn myocard-infarct en hartstilstand waargenomen in verband met MabCampath-infusie.

Evaluatie en doorlopende bewaking van de hartfunctie (bijv. echocardiografie, hartfrequentie en lichaamsgewicht) dienen overwogen te worden bij patiënten die eerder behandeld zijn met middelen die mogelijk cardiotoxisch zijn.

Het wordt aangeraden om tijdens de dosisverhoging, en zoals klinisch geïndiceerd, de patiënten premedicatie te geven in de vorm van oraal of intraveneus toegediende corticosteroiden, 30-60 minuten vóór elke MabCampath-infusie. Corticosteroiden kunnen, indien dat van toepassing is, gestaakt worden wanneer dosisescalatie is bereikt. Daarnaast kan een oraal antihistaminicum, bijv.

difenhydramine 50 mg en een analgeticum, bijv. 500 mg paracetamol worden gegeven. In het geval dat acute infusiereacties aanhouden, kan de infusietijd tot maximaal 8 uur vanaf het moment van MabCampath-reconstitutie in oplossing voor infusie worden verlengd.

Het is onvermijdelijk dat zich aanzienlijke lymfocytdepletie voordoet, een verwacht farmacologisch effect van MabCampath, dat langdurig kan zijn. Tijdens de behandeling beginnen CD4 en CD8 T-celtellingen vanaf week 8-12 te stijgen en zij blijven zich gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling herstellen. Bij patiënten die MabCampath toegediend kregen als eerstelijnsbehandeling trad herstel van de CD4+ tellingen tot ≥ 200 cellen/ μ l op binnen 6 maanden na de behandeling, maar 2 maanden na de behandeling bedroeg het mediane aantal 183 cellen/ μ l. Bij eerder behandelde patiënten die MabCampath toegediend krijgen, is de mediane tijd om een niveau van 200 cellen/ μ l te bereiken 2 maanden na de laatste infusie met MabCampath maar het kan meer dan 12 maanden duren om ongeveer het niveau van vóór de behandeling te bereiken. Hierdoor kunnen patiënten gevoeliger zijn voor opportunistische infecties. Met klem wordt aanbevolen tijdens de behandeling te starten met infectieprofylaxe (bijv. trimethoprim/sulfamethoxazol, drie keer per week tweemaal daags 1 tablet, of andere profylaxe tegen *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PCP) en een effectief oraal anti-herpesmiddel, zoals famciclovir, tweemaal daags 250 mg) en dit te continueren voor minimaal 2 maanden na beëindiging van de behandeling met MabCampath, of tot de CD4+-telling zich heeft hersteld tot 200 cellen/ μ l of hoger, afhankelijk van wat later gebeurt.

Er is sprake van een mogelijk verhoogd risico op infectiegerelateerde complicaties na behandeling met meerdere chemotherapeutische- of biologische stoffen.

In verband met het potentieel voor Transfusie Geassocieerde Graft Versus Host ziekte (TAGVHD) wordt aangeraden patiënten die behandeld zijn met MabCampath alleen bestraalde bloedproducten te geven.

Asymptomatische, in het laboratorium positief bevonden viremie met het cytomegalovirus (CMV) moet niet noodzakelijk worden beschouwd als een ernstige infectie waarvoor de behandeling onderbroken moet worden. Tijdens een behandeling met MabCampath en gedurende ten minste 2 maanden na beëindiging van de behandeling moet doorlopend klinisch beoordeeld worden of het een symptomatische CMV-infectie betreft.

Neutropenie van voorbijgaande aard graad 3 of 4 komt zeer vaak voor rond week 5-8 na het begin van de behandeling. Trombocytopenie van voorbijgaande aard graad 3 of 4 komt vaak voor tijdens de eerste 2 behandelingsweken en begint daarna bij de meeste patiënten te verbeteren. Daarom is zorgvuldige hematologische controle van patiënten geïndiceerd. Bij ernstige hematologische toxiciteit dient men de behandeling met MabCampath te onderbreken tot de problemen zijn verdwenen. De behandeling kan worden voortgezet na het verdwijnen van de hematologische toxiciteit (zie rubriek 4.2). De behandeling met MabCampath dient permanent gedisccontinueerd te worden als zich autoimmune anemie of autoimmune trombocytopenie voordoet.

Tijdens de behandeling met MabCampath dienen volledige bloedonderzoeken en trombocytellingen met regelmatige tussenpozen plaats te vinden en vaker bij patiënten die cytopenie ontwikkelen.

Uitvoering van regelmatige en systematische controle van CD52-expressie als klinische routinepraktijk wordt niet voorgesteld. Wanneer men echter denkt aan een herhalingsbehandeling, kan het verstandig zijn de aanwezigheid van CD52-expressie te bevestigen. In gegevens die beschikbaar zijn van eerstelijnspatiënten die met MabCampath behandeld zijn, is rond het tijdstip van progressie van de ziekte of overlijden geen verlies van CD52-expressie waargenomen.

Patiënten kunnen allergische of overgevoelighedsreacties hebben op MabCampath en op muriene of chimerieke monoklonale antilichamen.

Er dienen voorbereidingen te worden getroffen dat geneesmiddelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoelighedsreacties en dat noodmaatregelen genomen kunnen worden wanneer zich een reactie voordoet tijdens de toediening (zie rubriek 4.2).

Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling met MabCampath effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Er zijn geen studies uitgevoerd die specifiek waren gericht op het effect van leeftijd op MabCampath-dispositie en toxiciteit. Over het algemeen verdragen oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) de behandeling met cytotoxica minder goed dan jongere personen. Daar CLL zich vaker voordoet in de oudere leeftijdsgroep moeten deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2). In de onderzoeken bij eerstelijnspatiënten en eerder behandelde patiënten zijn geen aanzienlijke verschillen in veiligheid en werkzaamheid met betrekking tot leeftijd waargenomen; de grootte van de databanken is echter beperkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen officiële onderzoeken gedaan zijn naar interactie van MabCampath met andere geneesmiddelen, zijn er geen klinisch significante interacties van MabCampath met andere geneesmiddelen bekend. Omdat MabCampath een recombinant gehumaniseerd eiwit is, is er geen P450 gemedieerde geneesmiddelinteractie te verwachten. Het verdient echter aanbeveling MabCampath niet te geven binnen 3 weken voor of na andere chemotherapeutica.

Hoewel het niet is bestudeerd mogen patiënten gedurende, ten minste, de 12 maanden na de behandeling met MabCampath geen levende virale vaccins toegediend krijgen. Er is geen studie gedaan naar het vermogen een primaire of anamnesticke humorale reactie op ongeacht welk vaccin te genereren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

MabCampath is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. Het is bekend dat humaan IgG de placentabarière passeert; het is mogelijk dat MabCampath eveneens de placentabarière passeert en daardoor foetale B- en T-lymfocytdepletie veroorzaakt. Er zijn geen studies met MabCampath gedaan naar reproductie bij dieren. Het is niet bekend of MabCampath schade kan veroorzaken aan de foetus na toediening aan een zwangere vrouw.

Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling met MabCampath effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of MabCampath wordt uitgescheiden in moedermelk. Als behandeling nodig is dient men tijdens de behandeling en gedurende minstens 4 weken na de behandeling met MabCampath te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen definitief onderzoek van MabCampath waarin de invloed op de vruchtbaarheid wordt vastgesteld. Het is onbekend of MabCampath invloed kan hebben op menselijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient echter voorzichtig te zijn daar verwardheid en slaperigheid zijn gemeld.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabellen vermelden bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (MedDRA SOC's). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische onderzoeken. De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde bijwerking, de synoniemen ervan en gerelateerde aandoeningen te beschrijven.

De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Wegens de grootte van de onderzochte populatie zijn er geen gegevens beschikbaar over gebeurtenissen die zich met een lagere frequentie voordoen; n=147 voor patiënten met een eerstelijnsbehandeling en n=149 voor eerder behandelde patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen van MabCampath zijn: infusiereacties (pyrexia, rillingen, hypotensie, urticaria, misselijkheid, huiduitslag, tachycardie, dyspneu), cytopenie (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie, anemie), infecties (viremie met het CMV, CMV-infectie, overige infecties), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken, buikpijn), en neurologische symptomen (slapeloosheid, angst). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn cytopenie, infusiereacties en immunosuppressie/infecties.

Bijwerkingen bij eerstelijnspatiënten

Veiligheidsgegevens bij eerstelijnspatiënten met B-CLL zijn gebaseerd op bijwerkingen die tijdens onderzoek optraden bij 147 patiënten die deelnamen aan een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarbij MabCampath als enig middel gedurende maximaal 12 weken driemaal per week intraveneus toegediend werd bij een dosis van 30 mg en dit met inbegrip van de dosisverhogende periode. Ongeveer 97% van de eerstelijnspatiënten ondervond bijwerkingen; de meest gemelde bijwerkingen bij eerstelijnspatiënten deden zich gewoonlijk tijdens de eerste behandelingsweek voor. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen die tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na beëindiging van de behandeling met MabCampath zijn waargenomen in afnemende mate van ernst vermeld.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Viremie met cytomegalovirus	Pneumonie	Sepsis
	Cytomegalovirus -infectie	Bronchitis	Bacteriëmie met stafylokokken
		Faryngitis	Tuberculose
		Orale candidiasis	Bronchopneumonie
			Herpes ophthalmicus
			Bèta hemolytische streptokokkeninfectie
			Candidiasis
			Genitale candidiasis
			Infectie van de urinewegen
			Cystitis
			Tinea corporis
			Nasofaryngitis

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
			Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenische koorts	Agranulocytose
		Neutropenie	Lymfopenie
		Leukopenie	Lymfadenopathie
		Trombocytopenie	Epistaxis
		Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie
			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsafname	Tumorlyssyndroom
			Hyperglykemie
			Verlaagd totaal proteïne
			Anorexia
Psychische stoornissen		Angst	
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope	Vertigo
		Duizeligheid	
		Tremor	
		Paraesthesie	
		Hypoaesthesie	
		Hoofdpijn	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis
Hartaandoeningen		Cyanose	Hartstilstand
		Bradycardie	Myocardinfarct
		Tachycardie	Angina pectoris
		Sinustachycardie	Atriumfibrilleren
			Supraventriculaire aritmie
			Sinusbradycardie
			Supraventriculaire extrasystolen
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Hypertensie	Orthostatische hypotensie
			Opvliegers
			Flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	Hypoxie
		Dyspneu	Pleurale effusie
			Dysfonie
			Rhinorrhoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken	Ileus
		Abdominale pijn	Orale klachten
			Maagklachten
			Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria	Allergische dermatitis	Pruritische huiduitslag
	Huiduitslag	Pruritus	Maculaire huiduitslag
		Hyperhidrose	Erythemateuze huiduitslag
		Erytheem	Dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie	Pijn in de botten
		Skeletspierspijn	Artralgie
		Rugpijn	Skeletspierpijn op de borst
			Spierspasmen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen			Verminderde urineproductie
			Dysuria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts	Vermoeidheid	Mucositis
	Koude rillingen	Asthenie	Erytheem op infusieplek
			Plaatselijk oedeem
			Oedeem op infusieplek
			Malaise

Acute infusiereacties, zoals koorts, rillingen, misselijkheid, lage bloeddruk, vermoeidheid, uitslag, galbulten of netelroos, ademhalingsmoeilijkheden, hoofdpijn, pruritus en diarree zijn gemeld. De meerderheid van deze reacties zijn mild tot matig in ernst. Acute infusiereacties doen zich meestal voor in de eerste week van de behandeling en verminderen daarna aanzienlijk. Graad 3 of 4 infusiereacties komen zelden voor na de eerste week van behandeling.

Bijwerkingen bij eerder behandelde patiënten

Veiligheidsgegevens bij eerder behandelde patiënten met B-CLL zijn gebaseerd op 149 patiënten die deelnamen aan onderzoeken met MabCampath in één enkele groep (onderzoek 1, 2 en 3). Bij meer dan 80% van de eerder behandelde patiënten kan worden verwacht dat ze bijwerkingen ondervinden; de meest gemelde reacties doen zich gewoonlijk voor tijdens de eerste behandelingsweek. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Cytomegalovirus infectie	Bacteriële infectie
	Pneumonie	<i>Pneumocystis jiroveci</i> infectie	Virale infectie
	Herpes simplex	Pneumonitis	Fungale dermatitis
		Schimmelinfectie	Laryngitis
		Candidiasis	Rhinitis
		Herpes zoster	Onychomycosis
		Abces	
		Infectie van de urinewegen	
		Sinusitis	
		Bronchitis	
		Infectie van de bovenste luchtwegen	
		Faryngitis	
		Infectie	
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)			Lymphoma-achtige aandoening
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie	Neutropenische koorts	Beenmergaplasie
	Trombocytopenie	Pancytopenie	Verspreide intravasculaire coagulatie
	Anaemie	Leukopenie	Haemolytische anaemie, verlaagd haptoglobine

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
		Lymfopenie	Beenmergdepressie
		Purpura	Epistaxie
			Bloedend tandvlees
			Abnormale bloedtest
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie
			Ernstige anafylactische en andere overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Hyponatriëmie	Hypokaliëmie
		Hypocalciëmie	Diabetes mellitus vererfd
		Gewichtsafname	
		Uitdroging	
		Dorst	
Psychiatrische stoornissen		Verwardheid	Depersonalisatie
		Angst	Persoonlijkeitsstoornis
		Depressie	Abnormaal denken
		Somnolentie	Impotentie
		Slapeloosheid	Nervositeit
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo	Syncope
		Duizeligheid	Gang abnormaal
		Tremor	Dystonie
		Paresthesie	Hyperaesthesie
		Hypoesthesie	Neuropathie
		Hyperkinesie	Smaakverandering
		Smaakverlies	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis	Endofthalmitis
Evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen			Doofheid
			Tinnitus
Hartaandoeningen		Palpaties	Hartstilstand
		Tachycardie	Myocard infarct
			Atrium fibrilleren
			Supraventriculair tachycardie
			Aritmie
			Bradycardie
			Afwijkend ECG
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Hypertensie	Perifere ischemie
		Vasospasme	
		Flush	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe	Hypoxie	Stridor
		Hemoptyse	Dichtgesnoerde keel
		Bronchospasme	Pulmonale infiltratie
		Hoesten	Pleurale effusie
			Verminderde ademhalingsgeluiden
			Ademhalingsstoornis

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
maagdarmstelsel-aandoeningen	Braken	Gastrointestinale haemorragie	Gastroenteritis
	Misselijkheid	Stomatitis ulcerosa	Tongulceratie
	Diarree	Stomatitis	Gingivitis
		Abdominale pijn	Hik
		Dyspepsie	Eructatie
		Constipatie	Droge mond
		Flatulentie	
Lever- en gal-aandoeningen		Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus	Eruptio bullosa	Maculo-papuleuze uitslag
	Urticaria	Erythemateuze huiduitslag	Huidziekte
	uitslag		
	Hyperhidrose		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Pijn in de benen
		Myalgie	Hypertonie
		Skelet pijn	
		Rugpijn	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie
			Urine-incontinentie
			Verminderde urineproductie
			Polyurie
			Abnormale nierfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen	Pijn op de borst	Pulmonaal oedeem
	Koorts	Influenza-achtige symptomen	Perifeer oedeem
	Vermoeidheid	Mucositis	Periorbitaal oedeem
		Mondoeedeem	Mucosale ulceratie
		Oedeem	Blauwe plek op infusieplek
		Asthenie	Dermatitis op infusieplek
		Malaise	Pijn op infusieplek
		Gevoelens van temperatuurverandering	
		Reactie op infusieplek	
		Pijn	

Bijwerkingen uit post-marketing onderzoek

Infusiereacties: Ernstige en soms fatale reacties, waaronder bronchospasme, hypoxie, syncope, pulmonale infiltraten, acute respiratory distress syndrome (ARDS), ademstilstand, myocard-infarct, aritmieën, acute hartinsufficiëntie en hartstilstand zijn geobserveerd. Er is melding gemaakt van ernstige anafylactische- en andere overgevoelighedsreacties, inclusief anafylactische shock en angio-oedeem na toediening van MabCampath. Deze symptomen kunnen verbeterd of vermeden worden wanneer gebruik wordt gemaakt van premedicatie en dosisesescalatie (zie rubriek 4.4).

Infecties en parasitaire aandoeningen: Ernstige en soms fatale virale (bijv. adenovirus, para-influenza, hepatitis B, progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)), bacteriële (inclusief tuberculose en

atypische mycobacteriosis, nocardiosis), protozoale (bijv. Toxoplasma gondii) en schimmelinfecties (bijv. rhinocerebrale mucormycosis infecties), waaronder infecties door reactivatie van latente infecties, hebben zich voorgedaan tijdens post-marketing surveillance. De aanbevolen infectieprofylaxe behandeling schijnt effect te hebben bij het verminderen van het risico van PCP- en herpes infecties (zie rubriek 4.4).

EBV-gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen, in sommige gevallen fataal, zijn waargenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen Ernstige bloedingsreacties zijn gemeld.

Immuunsysteemaandoeningen: Ernstige en soms fatale autoimmuun fenomenen zoals autoimmuun haemolytische anemie, autoimmuun trombocytopenie, aplastische anemie, Guillian Barré syndroom en de chronische vorm daarvan, chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie zijn gemeld. Een positieve Coombs test is ook gezien. Fatale Transfusie Geassocieerde Graft Versus Host ziekte (TAGVHD) is ook gemeld.

Metabolisme en voedingsstoornissen: tumorlysesyndroom met fatale uitkomst is gemeld.

Stoornissen van het centrale zenuwstelsel: intracraniale hemorrhagie met fatale afloop heeft zich voorgedaan bij patiënten met trombocytopenie.

Hartaandoeningen: congestief hartfalen, cardiomyopathie en een verminderde ejectiefractie zijn gerapporteerd bij patiënten die eerder behandeld werden met middelen die mogelijk cardiotoxisch zijn.

4.9 Overdosering

Patiënten hebben herhaalde eenheidsdoses ontvangen van maximaal 240 mg MabCampath. De frequentie van bijwerkingen van graad 3 of 4, zoals koorts, hypotensie en anemie kan hoger zijn bij deze patiënten. Er is geen specifiek antidotum voor MabCampath bekend. De behandeling bestaat uit stoppen met MabCampath en ondersteunende therapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische stoffen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC04.

Alemtuzumab is een genetisch gemanipuleerd gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor een 21-28 kD lymfocytceloppervlakteglycoproteïne (CD52) voornamelijk tot expressie komend op het oppervlak van normale en maligne perifere bloed B- en T-cellymfocyten. Alemtuzumab werd gegenereerd door insertie van zes complementair-bepalende gebieden uit een IgG2a monoklonaal rat-antilichaam in een humaan IgG1 immunoglobulinemolecuul.

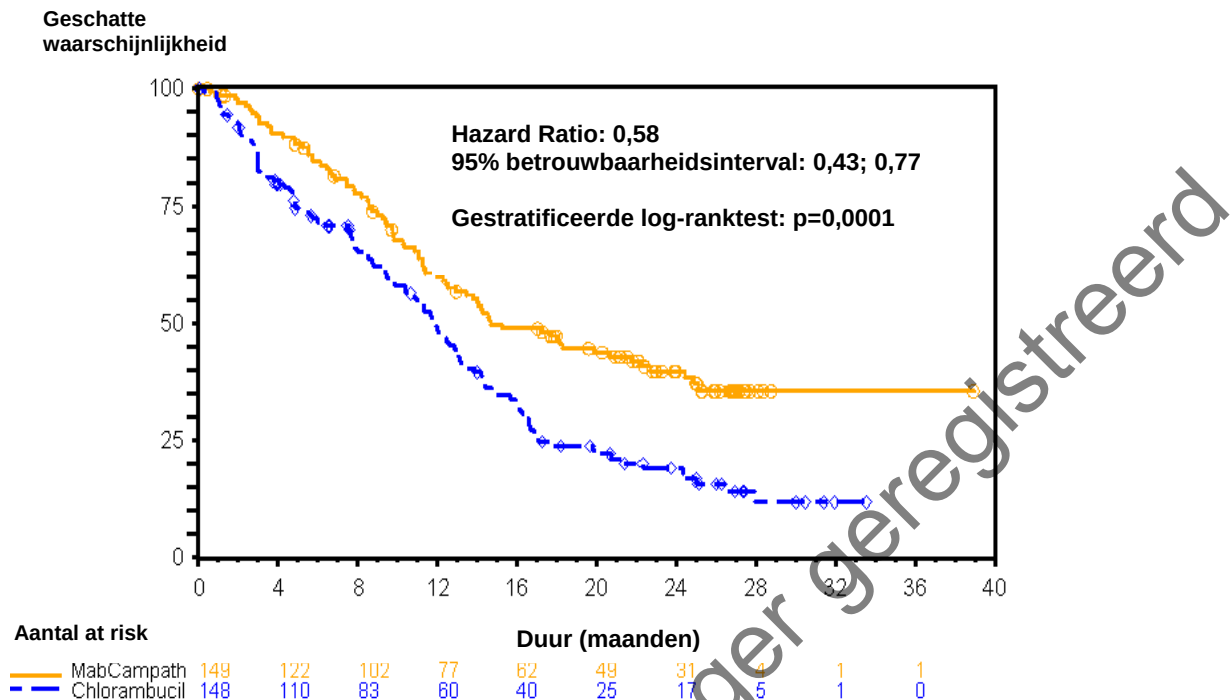
Alemtuzumab veroorzaakt de lysis van lymfocyten door binding aan CD52, een sterk tot expressie komend, niet-modulerend antigeen dat aanwezig is op het oppervlak van in wezen alle B- en T-cellymfocyten evenals monocyt, thymocyten en macrofagen. Het antilichaam bewerkstelligt de lysis van lymfocyten via complement-fixatie en van antilichaam afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. De antigeen is aangetroffen op een klein percentage (< 5%) granulocyten, maar niet op erythrocyten of trombocyten. Alemtuzumab schijnt geen schade te veroorzaken aan hemopoëtische stencellen of progenitorcellen.

Eerstelijnspatiënten met B-CLL

De veiligheid en werkzaamheid van MabCampath werd geëvalueerd in een fase 3, open-label, gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek met eerstelijnspatiënten (patiënten die niet eerder zijn

behandeld) met B-CLL Rai-stadium I-IV die een therapie vereisen (onderzoek 4). MabCampath bleek superieur te zijn ten opzichte van chlorambucil, zoals gemeten aan de hand van het primaire eindpunt progressievrije overleving (PFS) (zie Afbeelding 1).

Afbeelding 1: Progressievrije overleving bij eerstelijns onderzoek (per behandelingsgroep)



De secundaire doelstellingen omvatten percentages voor complete respons (CR) en totale respons (CR of partiële respons) aan de hand van de NCIWG criteria van 1996, de responsduur, duur tot alternatieve behandeling en veiligheid van de twee behandelingsgroepen.

Samenvattingen van eerstelijnspatiëntenpopulatie en uitkomsten

	Onafhankelijk overzicht van responspercentage en responsduur		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-waarde
Medianeleeftijd (jaar)	59	60	Niet van toepassing
Rai-stadium III/IV ziekte	33,6%	33,1%	Niet van toepassing
Totaal responspercentage	83,2%	55,4%	<0,0001*
Complete response	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-negatief****	7,4%	0,0%	0,0008*
Partiële respons	59,1%	53,4%	Niet van toepassing
Responsduur**, CR of PR (maanden)	N=124 16,2	N=82 12,7	Niet van toepassing
K-M mediaan (95% betrouwbaarheidsinterval)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Duur tot alternatieve behandeling (maanden)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
K-M mediaan (95% betrouwbaarheidsinterval)			

* Chi-kwadraat-toets van Pearson of exacte toets

** Duur van beste respons

*** Log-rangordetoets, gestratificeerd volgens Rai-groep (fase I-II versus III-IV)

**** Per 4-colour flow

Cytogenetische analyses bij eerstelijnspatiënten met B-CLL:

Het cytogenetisch profiel van B-CLL wordt in toenemende mate erkend als bron van belangrijke prognostische informatie en kan de respons op bepaalde behandelingen voorspellen. Van de eerstelijnspatiënten (n=282) van wie bij aanvang cytogenetische (FISH) gegevens beschikbaar waren in onderzoek 4 werd bij 82% chromosomale afwijkingen waargenomen, terwijl bij 18% een normaal karyotype werd waargenomen. Chromosomale afwijkingen zijn gerangschikt volgens het hiërarchische model van Döhner. Bij eerstelijnspatiënten die met ofwel MabCampath of chlorambucil zijn behandeld, waren er 21 patiënten met 17p deletie, 54 patiënten met 11q deletie, 34 patiënten met trisomie 12, 51 patiënten met een normaal karyotype en 67 patiënten met alleen 13q deletie.

Het totale responspercentage was superieur bij patiënten met 11q deletie (87% versus 29%; $p < 0,0001$) of alleen 13q deletie (91% versus 62%; $p = 0,0087$) en behandeld met MabCampath ten opzichte van chlorambucil. Een tendens in de richting van een verbeterd totaal responspercentage is waargenomen bij patiënten met 17p deletie en behandeld met MabCampath (64% versus 20%; $p = 0,0805$). Complete remissies waren ook superieur bij patiënten met alleen 13q deletie en behandeld met MabCampath (27% versus 0%; $p = 0,0009$). De mediane PFS was superieur bij patiënten met alleen 13q deletie en behandeld met MabCampath (24,4 versus 13,0 maanden; $p = 0,0170$ gestratificeerd volgens Rai-stadium). Een tendens in de richting van een verbeterde PFS is waargenomen bij patiënten met 17p deletie, trisomie 12 en een normaal karyotype die niet significant was als gevolg van een kleine steekproefgrootte.

Beoordeling van CMV met PCR:

In het gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek met eerstelijnspatiënten (onderzoek 4) werden de patiënten in de MabCampath-groep wekelijks vanaf de aanvang tot beëindiging van de behandeling en om de 2 weken tijdens de eerste 2 maanden na de behandeling met een PCR-test (polymerase chain reaction) op CMV getest. In dit onderzoek is een asymptomatische positieve PCR alleen voor CMV

gemeld bij 77/147 (52,4%) van de met MabCampath behandelde patiënten; een symptomatische CMV-infectie is minder vaak gemeld bij 23/147 (16%) met MabCampath behandelde patiënten. In de MabCampath-groep kregen 36/77 (46,8%) van de patiënten met een asymptomatische PCR-positieve CMV een antivirale behandeling en 47/77 (61%) van deze patiënten onderbraken de behandeling met MabCampath. De aanwezigheid van een asymptomatische positieve PCR voor CMV of een symptomatische PCR-positieve CMV-infectie tijdens een behandeling met MabCampath had geen meetbare invloed op de progressievrije overleving (PFS).

Eerder behandelde patiënten met B-CLL:

Bepaling van de werkzaamheid van MabCampath is gebaseerd op totale respons- en overlevingspercentages. Data beschikbaar uit drie B-CLL-studies zonder controlegroep zijn samengevat in de volgende tabel:

Werkzaamheidsparameters	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Aantal patiënten	93	32	24
Diagnostische groep	B-CLL-patiënten die een alkylerende stof hadden ontvangen en niet gereageerd hadden op fludarabine	B-CLL-patiënten die niet gereageerd of een relaps hadden na behandeling met conventionele chemotherapie	B-CLL-patiënten (samen met één patiënt met PLL) die niet gereageerd of een relaps hadden na behandeling met fludarabine
Mediane leeftijd (jaar)	66	57	62
Kenmerken van ziekte (%)			
Rai-stadium III/IV	76	72	71
B-symptomen	42	31	21
Eerdere behandelingen (%):			
Alkylerende stoffen	100	100	92
Fludarabine	100	34	100
Aantal eerdere regimes (bereik)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Beginnoseringsregime	Geleidelijke escalatie van 3 tot 10 tot 30 mg	Geleidelijke escalatie van 10 tot 30 mg	Geleidelijke escalatie van 10 tot 30 mg
Einddoseringsregime	30 mg iv 3 x per week	30 mg iv 3 x per week	30 mg iv 3 x per week
Totaal responspercentage (%)	33	21	29
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Complete response	2	0	0
Partiële respons	31	21	29
Mediane responsduur (maanden)	7	7	11
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Mediane tijd tot respons (maanden)	2	4	4
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progressievrije overleving (maanden)	4	5	7
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Overleving (maanden):			
(95% Betrouwbaarheidsinterval)			
Alle patiënten	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Met respons	33 (26-NB)	44 (28-NB)	36 (19-NB)

NB = niet bereikt

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek werd bepaald bij niet eerder met MabCampath behandelde patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) die niet hadden gereageerd op een eerdere behandeling met

purine-analogen. MabCampath werd toegediend als een 2 uur durende intraveneuze infusie, volgens het aanbevolen doseringsschema, te beginnen met 3 mg en te verhogen tot 30 mg, 3 keer per week, gedurende maximaal 12 weken. MabCampath-farmacokinetiek volgde een 2-compartimentenmodel en vertoonde niet-lineaire eliminatiekinetiek. Na de laatste dosis van 30 mg, was het mediane distributievolume in steady-state 0,15 l/kg (bereik: 0,1-0,4 l/kg), hetgeen erop wijst dat de distributie primair naar de extracellulaire vloeistof- en plasmacompartimenten plaatsvond. Systemische klaring daalde met herhaalde toediening als gevolg van verminderde receptor-gemedieerde klaring (d.w.z. verlies van CD52-receptoren in de periferie). Met herhaalde toediening en resulterende plasmaconcentratie-accumulatie naderde de eliminatiesnelheid nulde-ordekinetiek. Als zodanig was de halfwaardetijd 8 uur (bereik: 2-32 uur) na de eerste dosis van 30 mg en was 6 dagen (bereik: 1-14 dagen) na de laatste dosis van 30 mg. Steady-state-concentraties werden na ongeveer 6 weken dosering bereikt. Er werd geen zichtbaar verschil in farmacokinetiek tussen mannen en vrouwen waargenomen, evenmin als enig zichtbaar leeftijdeffect.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische evaluatie van alemtuzumab bij dieren is in verband met gebrek aan expressie van het CD52-antigeen op niet-primaat diersoorten beperkt tot de cynomolgusaap.

Lymfocytopenie was het meest voorkomende aan behandeling gerelateerde effect in deze diersoort. Een licht cumulatief effect op de mate van lymfocytdepletie werd waargenomen bij herhaalde-dosisstudies in vergelijking met enkele-dosisstudies. Lymfocytdepletie werd snel reversibel na beëindiging van de dosering. Reversibele neutropenie werd waargenomen na dagelijkse intraveneuze of subcutane dosering gedurende 30 dagen, maar niet na enkele doses of dagelijkse dosering gedurende 14 dagen. Histopathologieresultaten van beenmergmonsters hebben geen opmerkelijke veranderingen opgeleverd die konden worden toegeschreven aan de behandeling. Enkele intraveneuze doses van 10 en 30 mg/kg hebben matige tot ernstige dosis-gerelateerde hypotensie geproduceerd vergezeld van een lichte tachycardie.

MabCampath Fab-binding werd waargenomen in lymfoïde weefsels en het mononucleaire fagocytenstelsel. Significante Fab-binding werd tevens waargenomen in het mannelijke reproductieve stelsel (epididymis, sperma, vesicula seminalis) en de huid.

In de bovenvermelde toxiciteitsstudies zijn er geen andere bevindingen die informatie verschaffen die van significant belang zijn voor klinisch gebruik.

Er zijn geen kort- of langdurige dierstudies uitgevoerd met MabCampath voor het bepalen van carcinogeen en mutageen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Er zijn geen bekende gevallen van onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen. Andere

geneesmiddelen mogen echter niet aan het MabCampath-infuus worden toegevoegd of tegelijk via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul: 3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing: MabCampath bevat geen antimicrobieel conserveringsmiddel. MabCampath moet binnen 8 uur na verdunning worden gebruikt. Oplossingen kunnen bij 15°C-30°C of in de koelkast worden bewaard. Dit is alleen aanvaardbaar wanneer het bereiden van de oplossing plaatsvindt onder strikt aseptische omstandigheden en de oplossing is beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C) .

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul van type I helder glas , met 3 ml concentraat.

Verpakkingsgrootte: doos met 3 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van de ampul dient voorafgaand aan toediening geïnspecteerd te worden op stofdeeltjes en verkleuring. Wanneer men stofdeeltjes opmerkt of het concentraat is verkleurd mag de ampul niet worden gebruikt.

MabCampath bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen, het verdient daarom aanbeveling dat het wordt klaargemaakt voor intraveneuze infusie met behulp van aseptische technieken en dat de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie binnen 8 uur na het klaarmaken wordt toegediend en wordt beschermd tegen licht. De benodigde hoeveelheid van de inhoud van de ampul moet via een steriele, laag-proteïnebindende, niet-vezelige 5 µm-filter worden toegevoegd aan 100 ml 9 mg/ml natriumchloride- (0,9%) of 5% glucose-oplossing voor infusie. De zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de oplossing te mengen. Er dient in het bijzonder opgelet te worden dat de steriliteit van de oplossing gegarandeerd wordt, daar geen antimicrobiële conserveringsmiddelen zijn toegevoegd.

Andere geneesmiddelen mogen niet aan de MabCampath-oplossing voor intraveneuze infusie toegevoegd of gelijktijdig geïnfuseerd worden door dezelfde intraveneuze lijn (zie rubriek 4.5).

MabCampath mag niet worden verwerkt door vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden.

Men dient zich te houden aan de procedures voor correct verwerken en verwijderen. Gemorst of afvalmateriaal moet worden verwijderd door middel van verbranding.

Men dient voorzichtig te zijn bij het verwerken en bereiden van de MabCampath-oplossing. Het gebruik van latexhandschoenen en veiligheidsbril wordt aanbevolen om blootstelling te vermijden in geval van breuk van de ampul of ander onbedoeld morsen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/193/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 06/07/2001
Datum van laatste hernieuwing: 10/07/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabCampath 30 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Één ml bevat 30 mg alemtuzumab.

Iedere flacon bevat 30 mg alemtuzumab.

Alemtuzumab is een genetisch gemanipuleerd gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor een 21-28 kD lymfocyte oppervlakteglycoproteïne (CD52). Het antilichaam wordt geproduceerd in mammaliacel (ovarium van Chinese hamster) suspensiecultuur in een kweekmedium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Kleurloos tot lichtgeel concentraat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MabCampath is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet aangewezen is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

MabCampath dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van therapie ter behandeling van kanker.

Dosering

Tijdens de eerste behandelingsweek dient MabCampath te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3, waarbij ervan wordt uitgegaan dat elke dosis goed wordt verdragen. Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week, met tussenposen van een dag, tot een maximum van 12 weken.

Bij de meeste patiënten kan dosisverhoging tot 30 mg in 3-7 dagen worden bereikt. Wanneer zich echter acute matige tot ernstige bijwerkingen voordoen zoals hypotensie, rigors, koorts, kortademigheid, koude rillingen, huiduitslag en bronchospasme (waarvan sommige kunnen worden veroorzaakt door cytokine vrijzetting) bij de 3 mg of 10 mg dosisniveaus, dan dienen die doses dagelijks herhaald te worden tot ze goed worden verdragen alvorens te proberen de dosis verder te verhogen (zie rubriek 4.4).

De mediane duur van de behandeling was 11,7 weken voor eerstelijns patiënten en 9,0 weken voor eerder behandelde patiënten.

Zodra een patiënt voldoet aan alle laboratorium- en klinische criteria voor een complete respons, dient men de behandeling met MabCampath te stoppen en de patiënt zorgvuldig te controleren. Wanneer de toestand van een patiënt verbetert (d.w.z. een partiële respons of stabiele ziekte bereikt) en dan een plateau bereikt zonder verdere verbetering gedurende 4 weken of langer, dan dient men met MabCampath te stoppen en de patiënt zorgvuldig te controleren. Men dient te stoppen met de

behandeling wanneer er aanwijzingen zijn van ziekteprogressie.

Concomiterende geneesmiddelen

Premedicatie

Gedurende een dosisverhoging moeten patiënten 30-60 minuten vóór elke infusie met MabCampath en daarna volgens klinische indicatie premedicatie krijgen met orale of intraveneuze corticosteroiden, een geschikt antihistaminicum en een geschikt analgeticum (zie rubriek 4.4).

Profylactische antibiotica

Standaard dienen alle patiënten antibiotica en antivirale middelen toegediend te krijgen tijdens en na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Richtlijnen voor dosisaanpassing

Als gevolg van het werkingsmechanisme van MabCampath zijn er geen aanbevelingen om de dosis aan te passen bij ernstige lymfopenie.

Bij een ernstige infectie of zware hematologische toxiciteit dient men te stoppen met MabCampath tot de problemen zijn opgelost. Het verdient aanbeveling te stoppen met MabCampath bij patiënten bij wie het aantal trombocyten daalt tot $< 25.000/\mu\text{l}$ of bij wie de absolute neutrofielentelling [absolute neutrophil count (ANC)] daalt tot $< 250/\mu\text{l}$. De behandeling met MabCampath kan worden voortgezet nadat de infectie of toxiciteit is verdwenen. De behandeling met MabCampath dient permanent gedisciplineerd te worden als zich autoimmune anemie of autoimmune trombocytopenie voordoet. In de volgende tabel wordt de aanbevolen procedure getoond voor dosisaanpassing na het optreden van hematologische toxiciteit tijdens de behandeling.

Hematologische toxiciteit	Dosisaanpassing
trombocyten $< 25.000/\mu\text{l}$ en/of ANC $< 250/\mu\text{l}$	
Eerste voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 30 mg wanneer ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ en bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ is.
Tweede voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 10 mg wanneer ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ en bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$.
Derde voorkomen	Staak de MabCampath therapie.
$\geq 50\%$ daling van de uitgangswaarde in patiënten met een uitgangswaarde ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ en/of een uitgangswaarde van bloedplaatjes aantallen $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Eerste voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 30 mg wanneer de uitgangswaarden weer zijn bereikt.
Tweede voorkomen	Onderbreek de MabCampath therapie. Zet de therapie voort met 10 mg wanneer de uitgangswaarden weer zijn bereikt.
Derde voorkomen	Staak de MabCampath therapie.

*Wanneer de behandeling langer dan 7 dagen wordt onderbroken moet de MabCampath therapie opnieuw begonnen worden met 3 mg, en vervolgens worden geëscaleerd tot 10 mg en daarna tot 30 mg voorzover dat getolereerd wordt.

Specifieke patiënten populaties

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Aanbevelingen zijn als hierboven vermeld voor volwassenen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MabCampath bij kinderen jonger dan 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De MabCampath-oplossing moet worden bereid volgens de in rubriek 6.6 gegeven instructies. Alle doses dienen te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 2 uur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor alemtuzumab, muriene proteïnen of voor één van de hulpstoffen,
- Actieve systemische infecties,
- HIV,
- Actieve tweede maligne tumoren,
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute bijwerkingen die zich kunnen voordoen bij de dosisverhogingen aan het begin van de behandeling en waarvan sommige het gevolg kunnen zijn van cytokinevrijzetting zijn onder meer hypotensie, koude rillingen/rigors, koorts, kortademigheid en huiduitslag. Bijkomende bijwerkingen omvatten misselijkheid, urticaria, braken, vermoeidheid, dyspnoe, hoofdpijn, pruritus, diarree en bronchospasme. De frequentie van de infusiereacties was het hoogst tijdens de eerste week van de behandeling en daalde tijdens de tweede of derde week van de behandeling bij patiënten die met MabCampath behandeld werden met een eerstelijnsbehandeling en bij eerder behandelde patiënten.

Wanneer deze verschijnselen matig tot ernstig zijn, dan dient de dosering te worden voortgezet op het zelfde niveau als voor elke dosisverhoging, met geschikte premedicatie, tot elke dosis goed wordt verdragen. Wanneer langer dan 7 dagen wordt gestopt met de behandeling, dient MabCampath opnieuw toegediend te worden met geleidelijke dosisverhoging.

Bij patiënten die MabCampath hebben gekregen heeft zich hypotensie van voorbijgaande aard voorgedaan. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die met antihypertensiva worden behandeld. Bij deze patiëntenpopulatie zijn myocard-infarct en hartstilstand waargenomen in verband met MabCampath-infusie.

Evaluatie en doorlopende bewaking van de hartfunctie (bijv. echocardiografie, hartfrequentie en lichaamsgewicht) dienen overwogen te worden bij patiënten die eerder behandeld zijn met middelen die mogelijk cardiotoxisch zijn.

Er wordt aangeraden om tijdens de dosisverhoging, en zoals klinisch geïndiceerd, de patiënten premedicatie te geven in de vorm van oraal of intraveneus toegediende corticosteroïden, 30 - 60 minuten vóór elke MabCampath-infusie. Corticosteroïden kunnen naar gelang gestaakt worden zodra

dosisescalatie is bereikt. Daarnaast kan een oraal antihistaminicum, bijv. difenhydramine 50 mg en een analgeticum, bijv. 500 mg paracetamol worden gegeven. In het geval dat acute infusiereacties aanhouden, kan de infusietijd tot maximaal 8 uur vanaf het moment van MabCampath-reconstitutie in oplossing voor infusie worden verlengd.

Het is onvermijdelijk dat zich aanzienlijke lymfocytdepletie voordoet, een verwacht farmacologisch effect van MabCampath, dat langdurig kan zijn. Tijdens de behandeling beginnen CD4 en CD8 T-celtellingen vanaf week 8-12 te stijgen en zij blijven zich gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling herstellen. Bij patiënten die MabCampath toegediend kregen als eerstelijnsbehandeling trad herstel van de CD4+ tellingen tot ≥ 200 cellen/ μ l op binnen 6 maanden na de behandeling, maar 2 maanden na de behandeling bedroeg het mediane aantal 183 cellen/ μ l. Bij eerder behandelde patiënten die MabCampath toegediend kregen, is de mediane tijd om een niveau van 200 cellen/ μ l te bereiken 2 maanden na de laatste infusie met MabCampath maar het kan meer dan 12 maanden duren om ongeveer het niveau van vóór de behandeling te bereiken. Hierdoor kunnen patiënten gevoeliger zijn voor opportunistische infecties. Met klem wordt aanbevolen tijdens de behandeling te starten met infectieprofylaxe (bijv. trimethoprim/sulfamethoxazol, drie keer per week tweemaal daags 1 tablet, of andere profylaxe tegen *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PCP) en een effectief oraal anti-herpesmiddel, zoals famciclovir, tweemaal daags 250 mg) en dit voor minimaal 2 maanden te continueren na beëindiging van de behandeling met MabCampath, of tot de CD4+-telling zich heeft hersteld tot 200 cellen/ μ l of hoger, afhankelijk van wat later gebeurt.

Er is sprake van een mogelijk verhoogd risico op infectiegerelateerde complicaties na behandeling met meerdere chemotherapeutische of biologische stoffen.

In verband met het potentieel voor Transfusie Geassocieerde Graft Versus Host ziekte (TAGVHD) wordt aangeraden patiënten die behandeld zijn met MabCampath alleen bestraalde bloedproducten te geven.

Asymptomatische, in het laboratorium positief bevonden viremie met het cytomegalovirus (CMV) moet niet noodzakelijk worden beschouwd als een ernstige infectie waarvoor de behandeling onderbroken moet worden. Tijdens een behandeling met MabCampath en gedurende ten minste 2 maanden na beëindiging van de behandeling moet doorlopend klinisch beoordeeld worden of het een symptomatische CMV-infectie betreft.

Neutropenie van voorbijgaande aard graad 3 of 4 komt zeer vaak voor rond week 5-8 na het begin van de behandeling. Trombocytopenie van voorbijgaande aard graad 3 of 4 komt vaak voor tijdens de eerste 2 behandelingsweken en begint daarna bij de meeste patiënten te verbeteren. Daarom is zorgvuldige hematologische controle van patiënten geïndiceerd. Bij ernstige hematologische toxiciteit dient men de behandeling met MabCampath te onderbreken tot de problemen zijn verdwenen. De behandeling kan worden voortgezet na het verdwijnen van de hematologische toxiciteit (zie rubriek 4.2). De behandeling met MabCampath dient permanent gedisccontinueerd te worden als zich autoimmune anemie of autoimmune trombocytopenie voordoet.

Tijdens de behandeling met MabCampath dienen volledige bloedonderzoeken en trombocytellingen met regelmatige tussenpozen plaats te vinden en vaker bij patiënten die cytopenie ontwikkelen.

Uitvoering van regelmatige en systematische controle van CD52-expressie als klinische routinepraktijk wordt niet voorgesteld. Wanneer men echter denkt aan een herhalingsbehandeling, kan het verstandig zijn de aanwezigheid van CD52-expressie te bevestigen. In gegevens die beschikbaar zijn van eerstelijnspatiënten die met MabCampath behandeld zijn, is rond het tijdstip van progressie van de ziekte of overlijden geen verlies van CD52-expressie waargenomen.

Patiënten kunnen allergische of overgevoelighedsreacties hebben op MabCampath en op muriene of chimerieke monoklonale antilichamen.

Er dienen voorbereidingen te worden getroffen dat geneesmiddelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoelighedsreacties en dat noodmaatregelen genomen kunnen worden wanneer

zich een reactie voordoet tijdens de toediening (zie rubriek 4.2).

Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling met MabCampath effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Er zijn geen studies uitgevoerd die specifiek waren gericht op het effect van leeftijd op MabCampath-dispositie en toxiciteit. Over het algemeen verdragen oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) de behandeling met cytotoxica minder goed dan jongere personen. Daar CLL zich vaker voordoet in de oudere leeftijdsgroep moeten deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2). In de onderzoeken bij eerstelijnspatiënten en eerder behandelde patiënten zijn geen aanzienlijke verschillen in veiligheid en werkzaamheid met betrekking tot leeftijd waargenomen; de grootte van de databanken is echter beperkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen officiële onderzoeken zijn gedaan naar interactie van MabCampath met andere geneesmiddelen, zijn er geen klinisch significante interacties van MabCampath met andere geneesmiddelen bekend. Omdat MabCampath een recombinant gehumaniseerd eiwit is, is er geen P450 gemedieerde geneesmiddelinteractie te verwachten. Het verdient echter aanbeveling MabCampath niet te geven binnen 3 weken voor of na andere chemotherapeutica.

Hoewel het niet is bestudeerd mogen patiënten gedurende, ten minste, de 12 maanden na de behandeling met MabCampath geen levende virale vaccins toegediend krijgen. Er is geen studie gedaan naar het vermogen een primaire of anamnesticke humorale reactie op ongeacht welk vaccin te genereren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

MabCampath is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. Het is bekend dat humaan IgG de placentabarrière passeert; het is mogelijk dat MabCampath eveneens de placentabarrière passeert en daardoor foetale B- en T-lymfocytedepletie veroorzaakt. Er zijn geen studies met MabCampath gedaan naar reproductie bij dieren. Het is niet bekend of MabCampath schade kan veroorzaken aan de foetus na toediening aan een zwangere vrouw.

Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling met MabCampath effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of MabCampath wordt uitgescheiden in moedermelk. Als behandeling nodig is dient men tijdens de behandeling en gedurende minstens 4 weken na de behandeling met MabCampath te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen definitief onderzoek van MabCampath waarin de invloed op de vruchtbaarheid wordt vastgesteld. Het is onbekend of MabCampath invloed kan hebben op menselijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient echter voorzichtig te zijn daar verwardheid en slaperigheid zijn

gemeld.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabellen vermelden bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (MedDRA SOC's). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische onderzoeken. De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde bijwerking, de synoniemen ervan en gerelateerde aandoeningen te beschrijven.

De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Wegens de grootte van de onderzochte populatie, zijn er geen gegevens beschikbaar over gebeurtenissen die zich met een lagere frequentie voordoen; n=147 voor patiënten met een eerstelijnsbehandeling en n=149 voor eerder behandelde patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen van MabCampath zijn: infusiereacties (pyrexia, rillingen, hypotensie, urticaria, misselijkheid, huiduitslag, tachycardie, dyspneu), cytopenie (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie, anemie), infecties (viremie met het CMV, CMV-infectie, overige infecties), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken, buikpijn), en neurologische symptomen (slapeloosheid, angst). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn cytopenie, infusiereacties en immunosuppressie/infecties.

Bijwerkingen bij eerstelijnspatiënten

Veiligheidsgegevens bij eerstelijnspatiënten met B-CLL zijn gebaseerd op bijwerkingen die tijdens onderzoek optraden bij 147 patiënten die deelnamen aan een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarbij MabCampath als enig middel gedurende maximaal 12 weken driemaal per week intraveneus toegediend werd bij een dosis van 30 mg en dit met inbegrip van de dosisverhogende periode. Ongeveer 97% van de eerstelijnspatiënten ondervond bijwerkingen; de meest gemelde bijwerkingen bij eerstelijnspatiënten deden zich gewoonlijk tijdens de eerste behandelingsweek voor.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen die tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na beëindiging van de behandeling met MabCampath zijn waargenomen in afnemende mate van ernst vermeld.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Viremie met cytomegalovirus	Pneumonie	Sepsis
	Cytomegalovirus -infectie	Bronchitis	Bacteriëmie met stafylokokken
		Faryngitis	Tuberculose
		Orale candidiasis	Bronchopneumonie
			Herpes ophthalmicus
			Bèta hemolytische streptokokkeninfectie
			Candidiasis
			Genitale candidiasis
			Infectie van de urinewegen
			Cystitis
			Tinea corporis
			Nasofaryngitis
			Rhinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenische koorts	Agranulocytose

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
		Neutropenie	Lymfopenie
		Leukopenie	Lymfadenopathie
		Trombocytopenie	Epistaxis
		Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie
			Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsafname	Tumorlyssyndroom
			Hyperglykemie
			Verlaagd totaal proteïne
			Anorexia
Psychische stoornissen		Angst	
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope	Vertigo
		Duizeligheid	
		Tremor	
		Paraesthesia	
		Hypoaesthesia	
		Hoofdpijn	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis
Hartaandoeningen		Cyanose	Hartstilstand
		Bradycardie	Myocardinfarct
		Tachycardie	Angina pectoris
		Sinustachycardie	Atriumfibrilleren
			Supraventriculaire aritmie
			Sinusbradycardie
			Supraventriculaire extrasystolen
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Hypertensie	Orthostatische hypotensie
			Opvliegers
			Flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	Hypoxie
		Dyspneu	Pleurale effusie
			Dysfonie
			Rhinorrhoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken	Ileus
		Abdominale pijn	Orale klachten
			Maagklachten
			Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria	Allergische dermatitis	Pruritische huiduitslag
	Huiduitslag	Pruritus	Maculaire huiduitslag
		Hyperhidrose	Erythemateuze huiduitslag
		Erytheem	Dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Myalgie	Botpijn
		Skeletspierspijn	Artralgie
		Rugpijn	Skeletspierpijn op de borst
			Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen			Verminderde urineproductie
			Dysurie
Algemene aandoeningen en	Koorts	Vermoeidheid	Mucositis

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen	Asthenie	Erytheem op infusieplek
			Plaatselijk oedeem
			Oedeem op infusieplek
			Malaise

Acute infusioreacties, zoals koorts, rillingen, misselijkheid, lage bloeddruk, vermoeidheid, uitslag, galbulten of netelroos, ademhalingsmoeilijkheden, hoofdpijn, pruritus en diarree zijn gemeld. De meerderheid van deze reacties zijn mild tot matig in ernst. Acute infusioreacties doen zich meestal voor in de eerste week van de behandeling en verminderen daarna aanzienlijk. Graad 3 of 4 infusioreacties komen zelden voor na de eerste week van behandeling.

Bijwerkingen bij eerder behandelde patiënten

Veiligheidsgegevens bij eerder behandelde patiënten met B-CLL zijn gebaseerd op 149 patiënten die deelnamen aan onderzoeken met MabCampath in één enkele groep (onderzoek 1, 2 en 3). Bij meer dan 80% van de eerder behandelde patiënten kan worden verwacht dat ze bijwerkingen ondervinden; de meest gemelde reacties doen zich gewoonlijk voor tijdens de eerste behandelingsweek. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Cytomegalovirus infectie	Bacteriële infectie
	Pneumonie	Pneumocystis jiroveci infectie	Virale infectie
	Herpes simplex	Pneumonitis	Fungale dermatitis
		Schimmelinfectie	Laryngitis
		Candidiasis	Rhinitis
		Herpes zoster	Onychomycosis
		Abces	
		Infectie van de urinewegen	
		Sinusitis	
		Bronchitis	
		Infectie van de bovenste luchtwegen	
		Faryngitis	
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)			Lymphoma-achtige aandoening
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie	Neutropenische koorts	Beenmergplasie
	Trombocytopenie	Pancytopenie	Verspreide intravasculaire coagulatie
	Anaemie	Leukopenie	Haemolytische anaemie, verlaagd haptoglobine
		Lymfopenie	Beenmergdepressie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
		Purpura	Epistaxis
			Bloedend tandvlees
			Abnormale bloedtest
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie
			Ernstige anafylactische en andere overgevoeligheds-reacties
Voedings- en stofwisselings-aandoeningen	Anorexie	Hyponatriëmie	Hypokaliëmie
		Hypocalciëmie	Diabetes mellitus verergerd
		Gewichtsafname	
		Uitdroging	
		Dorst	
Psychiatrische stoornissen		Verwardheid	Depersonalisatie
		Angst	Persoonlijkheidsstoornis
		Depressie	Abnormaal denken
		Somnolentie	Impotentie
		Slapeloosheid	Nervositeit
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo	Syncope
		Duizeligheid	Gang abnormaal
		Tremor	Dystonie
		Paraesthesie	Hyperaesthesia
		Hypoesthesie	Neuropathie
		Hyperkinesie	Smaakverandering
		Smaakverlies	
		Conjunctivitis	Endofthalmitis
Oogaandoeningen			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Doofheid
			Tinnitus
Hartaandoeningen		Palpaties	Hartstilstand
		Tachycardie	Myocard infarct
			Atrium fibrilleren
			Supraventriculair tachycardie
			Arritmie
			Bradycardie
			Afwijkend ECG
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Hypertensie	Perifere ischemie
		Vasospasme	
		Flush	
Ademhalingsstelsel- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe	Hypoxie	Stridor
		Haemoptysis	Dichtgesnoerde keel
		Bronchospasme	Pulmonale infiltratie
		Hoesten	Pleurale effusie
			Verminderde ademhalingsgeluiden
			Ademhalingsstoornis
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Braken	Gastrointestinale haemorragie	Gastroenteritis

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
	Misselijkheids	Stomatitis ulcerosa	Tongulceratie
	Diarree	Stomatitis	Gingivitis
		Abdominale pijn	Hik
		Dyspepsie	Eructatie
		Constipatie	Droge mond
		Flatulentie	
Lever- en gal-aandoeningen		Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus	Eruptio bullosa	Maculo-papuleuze uitslag
	Urticaria	Erythemateuze huiduitslag	Huidziekte
	uitslag		
	Hyperhidrose		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Pijn in de benen
		Myalgie	Hypertonie
		Skeletaire pijn	
		Rugpijn	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Haematurie
			Urine-incontinentie
			Verminderde urineproductie
			Polyurie
			Abnormale nierfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen	Pijn op de borst	Pulmonaal oedeem
	Koorts	Influenza-achtige symptomen	Perifeer oedeem
	Vermoeidheid	Mucositis	Periorbitaal oedeem
		Mondoedeem	Mucosale ulceratie
		Oedeem	Blauwe plek op infusieplek
		Asthenie	Dermatitis op infusieplek
		Malaise	Pijn op infusieplek
		Gevoelens van temperatuurverandering	
		Reactie op infusieplek	
		Pijn	

Bijwerkingen uit post-marketing onderzoek

Infusiereacties: Ernstige en soms fatale reacties, waaronder bronchospasme, hypoxia, syncope, pulmonale infiltraten, acute respiratory distress syndrome (ARDS), ademstilstand, myocard-infarct, aritmieën, acute hartinsufficiëntie en hartstilstand, zijn geobserveerd. Er is melding gemaakt van ernstige anafylactische- en andere overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische shock en angio-oedeem na toediening van MabCampath. Deze symptomen kunnen verbeterd of vermeden worden

wanneer gebruik wordt gemaakt van premedicatie en dosisescalatie (zie rubriek 4.4).

Infecties en parasitaire aandoeningen: Ernstige en soms fatale virale (bijv. adenovirus, para-influenza, hepatitis B, progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)), bacteriële (inclusief tuberculose en atypische mycobacteriosis, nocardiosis), protozoale (bijv. Toxoplasma gondii) en schimmelinfecties (bijv. rhinocerebrale mucormycosis infecties), waaronder infecties door reactivatie van latente infecties, hebben zich voorgedaan tijdens post-marketing surveillance. De aanbevolen infectieprofylaxe behandeling schijnt effect te hebben bij het verminderen van het risico van PCP- en herpes infecties (zie rubriek 4.4).

EBV-gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen, in sommige gevallen fataal, zijn waargenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Ernstige bloedingsreacties zijn gemeld.

Immuunsysteemaandoeningen: Ernstige en soms fatale autoimmuun fenomenen zoals autoimmuune haemolytische anemie, autoimmuune trombocytopenie, aplastische anemie, Guillian Barre syndroom en de chronische vorm daarvan, chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie zijn gemeld. Een positieve Coombs test is ook gezien. Fatale Transfusie Geassocieerde Graft Versus Host ziekte (TAGVHD) is ook gemeld.

Metabolisme en voedingsstoornissen: Tumorlysesyndroom met fatale uitkomst is gemeld.

Stoornissen van het centrale zenuwstelsel: Intracraniale hemorragie met fatale uitkomst heeft zich voorgedaan bij patiënten met trombocytopenie.

Hartaandoeningen: Congestief hartfalen, cardiomyopathie en een verminderde ejectiefractie zijn gerapporteerd bij patiënten die eerder behandeld werden met middelen die mogelijk cardiotoxisch zijn.

4.9 Overdosering

Patiënten hebben herhaalde eenheidsdoses ontvangen van maximaal 240 mg MabCampath. De frequentie van bijwerkingen van graad 3 of 4, zoals koorts, hypotensie en anemie kan hoger zijn bij deze patiënten. Er is geen specifiek antidotum voor MabCampath-overdosering bekend. De behandeling bestaat uit stoppen met MabCampath en ondersteunende therapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische stoffen, monoklonale antilichamen, ATC code: L01XC04.

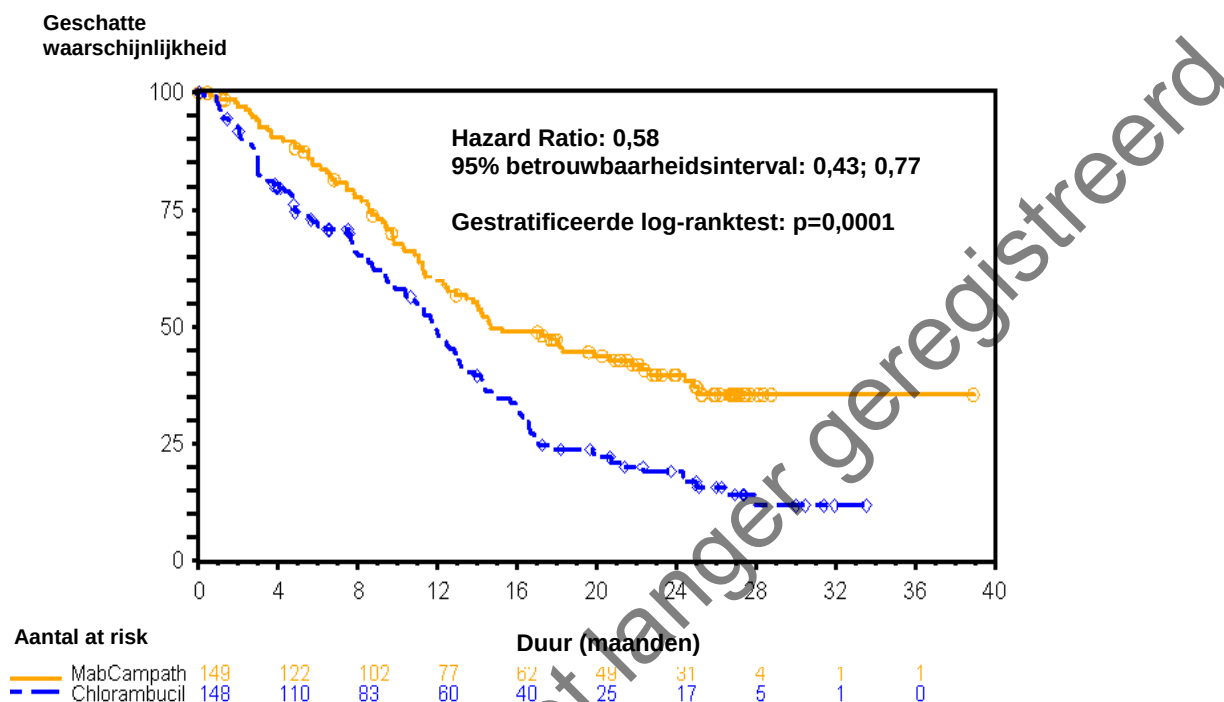
Alemtuzumab is een genetisch gemanipuleerd gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam specifiek voor een 21-28 kD lymfocytceloppervlaktglycoproteïne (CD52) voornamelijk tot expressie komend op het oppervlak van normale en maligne perifere bloed B- en T-cellymfocyten. Alemtuzumab werd gegenereerd door insertie van zes complementair-bepalende gebieden uit een IgG2a monoklonaal rat-antilichaam in een humaan IgG1 immunoglobulinemolecuul.

Alemtuzumab veroorzaakt de lysis van lymfocyten door binding aan CD52, een sterk tot expressie komend, niet-modulerend antigeen dat aanwezig is op het oppervlak van in wezen alle B- en T-cellymfocyten evenals monocyt, thymocyt en macrofagen. Het antilichaam bewerkstelligt de lysis van lymfocyten via complement-fixatie en van antilichaam afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. De antigeen is aangetroffen op een klein percentage (< 5%) granulocyten, maar niet op erytrocyten of trombocyten. Alemtuzumab schijnt geen schade te veroorzaken aan hemopoëtische stamcellen of progenitorcellen.

Eerstelijnspatiënten met B-CLL

De veiligheid en werkzaamheid van MabCampath werd geëvalueerd in een fase 3, open-label, gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek met eerstelijnspatiënten (patiënten die niet eerder zijn behandeld) met B-CLL Rai-stadium I-IV die een therapie vereisen (onderzoek 4). MabCampath bleek superieur te zijn ten opzichte van chlorambucil, zoals gemeten aan de hand van het primaire eindpunt progressievrije overleving (PFS) (zie Afbeelding 1).

Afbeelding 1: Progressievrije overleving bij eerstelijnsonderzoek (per behandelingsgroep)



De secundaire doelstellingen omvatten percentages voor complete respons (CR) en totale respons (CR of partiële respons) aan de hand van de NCIWG criteria van 1996, de responsduur, duur tot alternatieve behandeling en veiligheid van de twee behandelingsgroepen.

Samenvattingen van eerstelijnspatiëntenpopulatie en uitkomsten

	Onafhankelijk overzicht van responspercentage en responsduur		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P-waarde
Mediane leeftijd (jaar)	59	60	Niet van toepassing
Rai-stadium III/IV ziekte	33,6%	33,1%	Niet van toepassing
Totaal responspercentage	83,2%	55,4%	<0,0001*
Complete response	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-negatief****	7,4%	0,0%	0,0008*
Partiële respons	59,1%	53,4%	Niet van toepassing
Responsduur**, CR of PR (maanden)	N=124 16,2	N=82 12,7	Niet van toepassing
K-M mediaan (95% betrouwbaarheidsinterval)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	

Duur tot alternatieve behandeling (maanden) K-M mediaan (95% betrouwbaarheidsinterval)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
---	----------------------	----------------------	-----------

* Chi-kwadraat-toets van Pearson of exacte toets

** Duur van beste respons

*** Log-rangordetoets, gestratificeerd volgens Rai-groep (fase I-II versus III-IV)

**** Per 4-colour flow

Cytogetische analyses bij eerstelijnspatiënten met B-CLL:

Het cytogenetisch profiel van B-CLL wordt in toenemende mate erkend als belangrijke bron van prognostische informatie en kan de respons op bepaalde behandelingen voorspellen. Van de eerstelijnspatiënten (n=282) van wie bij aanvang cytogenetische (FISH) gegevens beschikbaar waren in onderzoek 4 werd bij 82% chromosomale afwijkingen waargenomen, terwijl bij 18% een normaal karyotype werd waargenomen. Chromosomale afwijkingen zijn gerangschikt volgens het hiërarchische model van Döhner. Bij eerstelijnspatiënten die met ofwel MabCampath of chlorambucil werden behandeld, waren er 21 patiënten met 17p deletie, 54 patiënten met 11q deletie, 34 patiënten met trisomie 12, 51 patiënten met een normaal karyotype en 67 patiënten met alleen 13q deletie.

Het totale responspercentage was superieur bij patiënten met 11q deletie (87% versus 29%; $p < 0,0001$) of alleen 13q deletie (91% versus 62%; $p = 0,0087$) en behandeld met MabCampath ten opzichte van chlorambucil. Een tendens in de richting van een verbeterd totaal responspercentage is waargenomen bij patiënten met 17p deletie en behandeld met MabCampath (64% versus 20%; $p = 0,0805$). Complete remissies waren ook superieur bij patiënten met alleen 13q deletie en behandeld met MabCampath (27% versus 0%; $p = 0,0009$). De mediane PFS was superieur bij patiënten met alleen 13q deletie en behandeld met MabCampath (24,4 versus 13,0 maanden; $p = 0,0170$ gestratificeerd volgens Rai-stadium). Een tendens in de richting van een verbeterde PFS is waargenomen bij patiënten met 17p deletie, trisomie 12 en een normaal karyotype, wat niet significant was als gevolg van een kleine steekproefgrootte.

Beoordeling van CMV met PCR:

In het gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek met eerstelijnspatiënten (onderzoek 4) werden de patiënten in de MabCampath-groep wekelijks vanaf de aanvang tot beëindiging van de behandeling en om de 2 weken tijdens de eerste 2 maanden na de behandeling met een PCR-test (polymerase chain reaction) op CMV getest. In dit onderzoek is een asymptomatische positieve PCR alleen voor CMV gemeld bij 77/147 (52,4%) van de met MabCampath behandelde patiënten; een symptomatische CMV-infectie is minder vaak gemeld bij 23/147 (16%) met MabCampath behandelde patiënten. In de MabCampath-groep kregen 36/77 (46,8%) van de patiënten met een asymptomatische PCR-positieve CMV een antivirale behandeling en 47/77 (61%) van deze patiënten onderbraken de behandeling met MabCampath. De aanwezigheid van een asymptomatische positieve PCR voor CMV of een symptomatische PCR-positieve CMV-infectie tijdens een behandeling met MabCampath had geen meetbare invloed op de progressievrije overleving (PFS).

Eerder behandelde patiënten met B-CLL:

Bepaling van de werkzaamheid van MabCampath is gebaseerd op totale respons- en overlevingspercentages. Data beschikbaar uit drie B-CLL-studies zonder controlegroep zijn samengevat in de volgende tabel:

Werkzaamheidsparameters	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Aantal patiënten	93	32	24
Diagnostische groep	B-CLL-patiënten die een alkylerende stof hadden ontvangen en niet gereageerd hadden op fludarabine	B-CLL-patiënten die niet gereageerd of een relaps hadden na behandeling met conventionele chemotherapie	B-CLL-patiënten (samen met één patiënt met PLL) die niet gereageerd of een relaps hadden na behandeling met fludarabine
Mediane leeftijd (jaar)	66	57	62
Kenmerken van ziekte (%)			
Rai-stadium III/IV	76	72	71
B-symptomen	42	31	21
Eerdere behandelingen (%):			
Alkylerende stoffen	100	100	92
Fludarabine	100	34	100
Aantal eerdere regimes (bereik)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Begindoseringsregime	Geleidelijke escalatie van 3 tot 10 tot 30 mg	Geleidelijke escalatie van 10 tot 30 mg	Geleidelijke escalatie van 10 tot 30 mg
Einddoseringsregime	30 mg iv 3 x per week	30 mg iv 3 x per week	30 mg iv 3 x per week
Totaal responspercentage (%)	33	21	29
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Complete response	2	0	0
Partiële respons	31	21	29
Mediane responsduur (maanden)	7	7	11
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Mediane tijd tot respons (maanden)	2	4	4
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progressievrije overleving (maanden)	4	5	7
(95% Betrouwbaarheidsinterval)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Overleving (maanden):			
(95% Betrouwbaarheidsinterval)			
Alle patiënten	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Met respons	33 (26-NB)	44 (28-NB)	36 (19-NB)

NB = niet bereikt

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek werd bepaald bij niet eerder met MabCampath behandelde patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) die niet hadden gereageerd op een eerdere behandeling met purine-analogen. MabCampath werd toegediend als een 2 uur durende intraveneuze infusie, volgens het aanbevolen doseringsschema, te beginnen met 3 mg en te verhogen tot 30 mg, 3 keer per week, gedurende maximaal 12 weken. MabCampath-farmacokinetiek volgde een 2-compartimentenmodel en vertoonde niet-lineaire eliminatiekinetiek. Na de laatste dosis van 30 mg, was het mediane distributievolume in steady-state 0,15 l/kg (bereik: 0,1-0,4 l/kg), hetgeen erop wijst dat de distributie primair naar de extracellulaire vloeistof- en plasmacompartimenten plaatsvond. Systemische klaring daalde met herhaalde toediening als gevolg van verminderde receptor-gemedieerde klaring (d.w.z. verlies van CD52-receptoren in de periferie). Met herhaalde toediening en resulterende plasmaconcentratie-accumulatie naderde de eliminatiesnelheid nulde-ordekinetiek. Als zodanig was de halfwaardetijd 8 uur (bereik: 2-32 uur) na de eerste dosis van 30 mg en was 6 dagen (bereik: 1-14 dagen) na de laatste dosis van 30 mg. Steady-state-concentraties werden na ongeveer 6 weken dosering bereikt. Er werd geen zichtbaar verschil in farmacokinetiek tussen mannen en vrouwen

waargenomen, evenmin als enig zichtbaar leeftijdeffect.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische evaluatie van alemtuzumab bij dieren is in verband met gebrek aan expressie van het CD52-antigeen op niet-primaat diersoorten beperkt tot de cynomolgusaap.

Lymfocytopenie was het meest voorkomende aan behandeling gerelateerde effect in deze diersoort. Een licht cumulatief effect op de mate van lymfocytdepletie werd waargenomen bij herhaalde-dosisstudies in vergelijking met enkele-dosisstudies. Lymfocytdepletie werd snel reversibel na beëindiging van de dosering. Reversibele neutropenie werd waargenomen na dagelijkse intraveneuze of subcutane dosering gedurende 30 dagen, maar niet na enkele doses of dagelijkse dosering gedurende 14 dagen. Histopathologieresultaten van beenmergmonsters hebben geen opmerkelijke veranderingen opgeleverd die konden worden toegeschreven aan de behandeling. Enkele intraveneuze doses van 10 en 30 mg/kg hebben matige tot ernstige dosis-gerelateerde hypotensie geproduceerd vergezeld van een lichte tachycardie. MabCampath Fab-binding werd waargenomen in lymfoïde weefsels en het mononucleaire fagocytenstelsel. Significante Fab-binding werd tevens waargenomen in het mannelijke reproductieve systeem (epididymis, sperma, vesicula seminalis) en de huid.

In de bovenvermelde toxiciteitsstudies zijn er geen andere bevindingen die informatie verschaffen die van significant belang zijn voor klinisch gebruik.

Er zijn geen kort- of langdurige dierstudies uitgevoerd met MabCampath voor het bepalen van carcinogeen en mutageen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80
Kaliumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Er zijn geen bekende gevallen van onverenigbaarheid met andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen mogen echter niet aan het MabCampath-infuus worden toegevoegd of tegelijk via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing: MabCampath bevat geen antimicrobieel conserveringsmiddel. MabCampath moet binnen 8 uur na verdunning worden gebruikt. Oplossingen kunnen bij 15°C-30°C of in de koelkast worden bewaard. Dit is alleen aanvaardbaar wanneer het bereiden van de oplossing plaatsvindt onder strikt aseptische omstandigheden en de oplossing is beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van type I helder glas I, gesloten met een rubberen dop, met 1 ml concentraat.

Verpakkingsgrootte: doos met 3 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van de flacon dient voorafgaand aan toediening geïnspecteerd te worden op stofdeeltjes en verkleuring. Wanneer men stofdeeltjes opmerkt of het concentraat is verkleurd mag de flacon niet worden gebruikt.

MabCampath bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen, het verdient daarom aanbeveling dat het wordt klaargemaakt voor intraveneuze infusie met behulp van aseptische technieken en dat de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie binnen 8 uur na het klaarmaken wordt toegediend en wordt beschermd tegen licht. De benodigde hoeveelheid van de inhoud van de flacon moet worden toegevoegd aan 100 ml 9 mg/ml natriumchloride- (0,9%) of 5% glucose-oplossing voor infusie. De zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de oplossing te mengen. Er dient in het bijzonder opgelet te worden dat de steriliteit van de oplossing gegarandeerd wordt, daar geen antimicrobiële conserveringsmiddelen zijn toegevoegd.

Andere geneesmiddelen mogen niet aan de MabCampath-oplossing voor intraveneuze infusie toegevoegd of gelijktijdig geïnfuseerd worden door dezelfde intraveneuze lijn (zie rubriek 4.5).

MabCampath mag niet worden verwerkt door vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden.

Men dient zich te houden aan de procedures voor correct verwerken en verwijderen. Gemorst of afvalmateriaal moet worden verwijderd door middel van verbranding.

Men dient voorzichtig te zijn bij het verwerken en bereiden van de MabCampath-oplossing. Het gebruik van latexhandschoenen en veiligheidsbril wordt aanbevolen om blootstelling te vermijden in geval van breuk van de flacon of ander onbedoeld morsen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/193/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 06/07/2001

Datum van laatste hernieuwing: 10/07/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
België

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Duitsland

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De vergunninghouder dient de details van een voorlichtingsbrochure af te stemmen met de nationale bevoegde instanties.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle artsen die MabCampath voorschrijven een informatiepakket voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg krijgen dat het volgende bevat:

- Een voorlichtingsbrochure
- De samenvatting van de productkenmerken (SPK) en bijsluiter en etikettering

Belangrijkste elementen die in de voorlichtingsbrochure moeten opgenomen worden

- Het risico van opportunistische infecties, met name viremie met het CMV
- De aanbeveling om vaccinatie met levende vaccins te vermijden gedurende ten minste 12 maanden na de behandeling met MabCampath
- Het risico van reacties op de infusie
 - Behoeftte aan premedicatie
 - Dat een behandeling voor overgevoeligheidsreacties, waaronder maatregelen voor reanimatie, tijdens de toediening beschikbaar moet zijn
 - Dat het risico op reacties op de infusie tijdens de eerste week van de behandeling het hoogst is
 - Dat, als de reactie matig of ernstig is, de dosering op hetzelfde niveau dient gehandhaafd te worden (d.w.z. geen dosisverhoging) tot elke dosis goed wordt verdragen
 - Dat, als de behandeling gedurende meer dan 7 dagen wordt weerhouden, de behandeling met MabCampath opnieuw met een geleidelijke dosisverhoging dient te worden ingesteld

• ANDERE VOORWAARDEN

De vergunninghouder zal jaarlijks een periodiek bijgewerkt veiligheidsrapport (Periodic Safety Update Report (PSUR)) indienen, tenzij anders gespecificeerd door de CHMP.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 3.3 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

KARTON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabCampath 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Alemtuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Alemtuzumab 10 mg per ml.
Elke ampul bevat 30 mg alemtuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Overige bestanddelen:
Dinatriumedetaat, Polysorbaat 80, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
3 ampullen à 3 ml.
30 mg/3 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Afvalmateriaal moet door middel van verbranding worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Vergunninghouder:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/01/193/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

MabCampath 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Alemtuzumab
Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 mg/3 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

KARTON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MabCampath 30 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Alemtuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Alemtuzumab 30 mg per ml.
Elke flacon bevat 30 mg alemtuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Overige bestanddelen:
Dinatriumedetaat, Polysorbaat 80, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffsfaat, natriumchloride, dinatriumwaterstoffsfaat, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
3 flacons à 1 ml.
30 mg/ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Afvalmateriaal moet door middel van verbranding worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Vergunninghouder:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/01/193/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

MabCampath 30 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Alemtuzumab
Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 mg/ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

MabCampath 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie Alemtuzumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

MabCampath wordt gebruikt om patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker uitgaand van lymfocyten (een witte bloedcel soort), te behandelen. Het wordt gebruikt bij patiënten voor wie behandeling met combinaties met fludarabine (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt bij leukemie) niet aangewezen is.

Het actieve bestanddeel van MabCampath, alemtuzumab, is een monoklonaal antilichaam. Een monoklonaal antilichaam is een bepaald type eiwit, dat ontworpen is om een bepaalde structuur (die een antigeen wordt genoemd) die wordt gevonden in bepaalde cellen van het lichaam te herkennen en daaraan te binden. In CLL worden te veel lymfocyten geproduceerd. Alemtuzumab is ontworpen om aan een glycoproteïne (een eiwit die een laag van suikermoleculen heeft) te binden die wordt gevonden op het oppervlak van lymfocyten. Als gevolg van die binding sterven de lymfocyten en dit helpt om de CLL onder controle te krijgen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent overgevoelig voor alemtuzumab, of voor proteïnen van soortgelijke oorsprong of voor één van de andere bestanddelen in de ampul (zie rubriek 6, "Aanvullende informatie"). Uw arts zal u verder informeren.
- U heeft een infectie.
- U heeft HIV.
- U heeft een ander actief kwaadaardig gezwel.
- U bent zwanger (zie ook "Zwangerschap").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer u MabCampath **voor het eerst** krijgt, kunt u kort na de eerste toedieningen bijwerkingen ondervinden. (Zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen"). Deze bijwerkingen zullen tijdens de behandeling geleidelijk afnemen.

Ook kan men u het volgende geven:

- **corticosteroïden, antihistaminica of analgetica** (behandeling tegen koorts) om een aantal van de bijwerkingen te verminderen.

De dosering van MabCampath zal pas worden verhoogd wanneer de bijwerkingen zijn verminderd.

Door de behandeling met MabCampath kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verminderen

- men kan u **antibiotica** en **antivirale middelen** geven om u extra bescherming te geven.

Men zal u tijdens uw behandeling met MabCampath en gedurende ten minste 2 maanden erna onderzoeken op symptomen van een bepaald type virale infectie, CMV (cytomegalovirus) genoemd.

Uw arts zal u zorgvuldig controleren als u:

- een **hartziekte of pijn op de borst** heeft en/of wanneer u wordt behandeld om **hoge bloeddruk** te verlagen, daar deze condities kunnen verergeren met MabCampath. Patiënten met deze aandoeningen kunnen een hoger risico op een hartaanval hebben.
- in het verleden behandeld bent met **chemotherapie** of **algemene geneesmiddelen** die een hoog risico met zich meebrengen op beschadiging van het hart, kan uw arts ervoor kiezen uw hartfunctie te bewaken (ECG, hartfrequentie, lichaamsgewicht) terwijl u MabCampath ontvangt.
- andere bijwerkingen heeft, meestal bloedstoornissen, als gevolg van het gebruik van MabCampath. Uw arts zal de effecten van de behandeling en uw voortgang regelmatig zorgvuldig observeren door u te onderzoeken en door bloedmonsters te nemen voor analyse.
- boven de 65 jaar bent omdat u overgevoeliger bent voor het geneesmiddel dan andere patiënten.

Het is mogelijk dat u tijdens uw infusie een **allergische of overgevoeligheidsreactie** op de MabCampath-oplossing krijgt, met name tegen het eiwit dat deze bevat. Als dit gebeurt, zal uw arts u daarvoor behandelen.

In verband met een mogelijke fatale reactie op **transfusie** van bloedproducten na behandeling met MabCampath, wordt u aangeraden voorafgaand aan de transfusie met uw arts te overleggen over de **bestraling van bloedproducten**. U dient uw arts te informeren als u ongebruikelijke symptomen ondervindt na transfusie.

MabCampath wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 17 jaar en voor patiënten met nier- of leveraandoeningen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MabCampath nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Men mag u MabCampath zeker **niet** geven binnen 3 weken nadat u **andere middelen tegen kanker** heeft gebruikt.

Evenmin mag u ingeënt worden met levende virale vaccins tijdens de behandeling en gedurende ten minste 12 maanden na afloop van uw behandeling. Overleg met uw arts alvorens u te laten inenten.

Zwangerschap

MabCampath mag niet worden toegediend aan zwangere patiënten, daarom:

- moet u uw arts onmiddellijk informeren wanneer u zwanger bent of denkt dat u zwanger kunt zijn.
- dient u, wanneer u een vrouw in de vruchtbare leeftijd of een vruchtbare man bent, effectieve anti-conceptiemethoden te gebruiken alvorens u aan de behandeling begint, tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

U moet, wanneer u begint met uw behandeling, stoppen met het geven van borstvoeding en mag pas minstens 4 weken na afloop van uw behandeling en overleg met uw arts weer beginnen met het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines:

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van MabCampath op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. U dient echter voorzichtig te zijn, omdat verwarring en slaperigheid zijn gezien. Vraag uw arts om advies.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

MabCampath wordt via een infuus in een ader direct in uw bloedstroom toegediend (zie ook “Informatie voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg”).

Telkens wanneer u MabCampath toegediend krijgt zal het ongeveer 2 uur duren voor de volledige oplossing in uw bloed zit.

Afhankelijk van uw vooruitgang, kan de behandeling met MabCampath tot **12 weken** duren.

Gedurende de eerste week zal uw arts de dosis MabCampath geleidelijk aan verhogen om de kans op bijwerkingen bij u tot een minimum te beperken en om uw lichaam in staat te stellen MabCampath beter te verdragen.

Als u in het begin bijwerkingen ondervindt, zullen de kleinere beginndoses worden herhaald tot de bijwerkingen weggaan of minder worden. Gedurende de gehele behandelingsperiode zal de arts u zorgvuldig controleren en beslissen wat de geschikte hoeveelheden MabCampath zijn om aan u toe te dienen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Uw arts zal u indien nodig behandelen wanneer u bijwerkingen heeft.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan MabCampath bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven of uw dosis veranderen om de bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn”).

Ernstige bijwerkingen, inclusief ademhalingsproblemen, longontsteking, extreme kortademigheid, flauwvallen, hartaanval, lage rode bloedcel- en lage bloedplaatjes aantallen, infecties, hersenbloeding (intracraniale bloeding) zijn opgetreden met een fatale afloop. Aandoeningen gerelateerd aan een overactief immuunsysteem waarbij uw immuunsysteem uw eigen lichaam aanvalt, kunnen leiden tot lage aantallen rode bloedcellen, lage aantallen bloedplaatjes en/of lage aantallen witte bloedcellen, en

zenuwaandoeningen. Deze kunnen fataal zijn. **Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze bijwerkingen bemerkt.**

Er is bovendien melding gemaakt van uitkomsten van testen die op de aanwezigheid van antilichamen duiden die rode bloedcellen kunnen vernietigen (Coombs test).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld):

Gewoonlijk treden één of meer van deze effecten tijdens de eerste week na aanvang van de behandeling op:

- koorts, rillingen/koude rillingen, zweten, misselijkheid (gevoel van misselijkheid), braken, lage bloeddruk, lage witte/rode bloedcel aantallen, infecties (inclusief longontsteking en bloedvergiftiging), irritatie en/of blaarvorming in het gebied bij mond, lage bloedplaatjesaantallen, vermoeidheid, huiduitslag, jeuk, rode bovenop de huid liggende letsels, kortademigheid, hoofdpijn, diarree en verlies van eetlust.

Gewoonlijk zijn het slechts lichte of matig-ernstige problemen en tijdens de behandeling nemen ze geleidelijk aan af.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij elke 1 tot 10 op 100 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld):

- hoge bloeddruk, snelle of langzame hartslag, u voelt uw hart bonken, bloedvat spasme
- rood worden in het gezicht, blauwe plekken
- smaakveranderingen
- verminderd tastgevoel
- duizeligheid, draaierig gevoel, flauwvallen, schuddende of trillende bewegingen, rusteloos gevoel
- oogontsteking (bijv. conjunctivitis)
- tintelend of branderig gevoel van de huid
- abnormale leverfunctie, obstipatie, buikklachten, winderigheid
- ontsteking, irritatie en/of strak gevoel in de longen, keel en/of sinussen, de organen krijgen te weinig zuurstof, hoesten, ophoesten van bloed
- bloedingen in de buik (bijv. in de maag en de ingewanden)
- reacties op de injectieplek, zoals roodheid, zwelling, pijn, blauwe plekken of ontsteking
- algemeen gevoel van onwel zijn, zwakte, pijn in verschillende delen van het lichaam (spier, rug, borst, botten, gewrichten, maag en ingewanden)
- gewichtsverlies, uitdroging, dorst, zwelling van de onderbenen, gevoel van temperatuurverandering, lage calcium-, of natriumbloedspiegels.
- griepachtige symptomen
- abces, rode huiduitslag of allergische huidreacties, blaarvorming op de huid
- verwardheid, angst, depressie, slapeloosheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij elke 1 tot 10 op 1000 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld)

- beenmergaandoeningen
- hartstoornissen (hartstilstand, hartaanval, congestief hartfalen, onregelmatige hartslag)
- bloedstoornissen (abnormale stolling, verlaagde proteïne, lage kaliumspiegels)
- hoge bloedsuiker, verergering van diabetes
- bloeding en ontsteking van het tandvlees, blaarvorming op de tong, neusbloedingen
- vocht in de longen, ademhalingsproblemen, vreemd geluid bij het ademen, loopneus, abnormale bevindingen in de longen, lymfklierstoornissen
- nervositeit, abnormale gedachten

- zwelling rond de ogen
- oorsuizen, doofheid
- hik, boeren
- heesheid
- abnormale nierfunctie
- verlamming van de dunne darm
- impotentie
- wankelheid, verhoogde spierspanning
- ongebruikelijke toename voor of verandering van gevoeligheid voor aanraking
- abnormaal gevoel, sensatie of beweging
- pijn bij het plassen, verminderde urineuitscheiding, verhoogde frequentie van het plassen, bloed in de urine, incontinentie
- tumorlyssyndroom (een stofwisselingsstoornis die kan beginnen met pijn in de zij of bloed in de urine)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de doos en het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In een koelkast bewaren (2°C-8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

MabCampath moet binnen 8 uur na verdunning worden gebruikt. Oplossingen kunnen bij 15°C-30°C of in de koelkast worden bewaard.

Gebruik MabCampath niet als u stofdeeltjes opmerkt of als u merkt dat de oplossing is verkleurd voorafgaand aan toediening.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame** stof is alemtuzumab.

Eén ml bevat 10 mg alemtuzumab. Elke ampul bevat 30 mg alemtuzumab.

De **andere** stoffen in dit middel zijn dinatriumedetaat, polysorbaat 80, kaliumchloride,, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat en water voor injecties.

Hoe ziet MabCampath eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MabCampath is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie in een glazen ampul.

Elke verpakking MabCampath bevat 3 ampullen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

Fabrikant

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

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Par, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ierland

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlijn, Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gedurende de eerste week wordt 3 mg MabCampath gegeven op dag 1, dan 10 mg op dag 2 en dan 30 mg op dag 3, afhankelijk van de tolerantie. MabCampath zal op 30 mg 3 maal per kalenderweek worden gegeven op alternerende dagen voor tot 12 weken.

De inhoud van de ampul dient voorafgaand aan toediening geïnspecteerd te worden op stofdeeltjes en verkleuring. Wanneer men stofdeeltjes opmerkt of de oplossing is verkleurd mag de ampul niet worden gebruikt.

Het verdient aanbeveling dat MabCampath wordt klaargemaakt voor intraveneuze infusie met behulp van aseptische technieken en dat de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie binnen 8 uur na het klaarmaken toegediend en tegen licht beschermd wordt. De benodigde hoeveelheid van de inhoud van de ampul moet via een steriele, lagedichtheidsproteïne-bindende, niet-vezelige 5 µm-filter worden toegevoegd aan 100 ml 0,9% natriumchloride-oplossing of 5% glucose-oplossing. De zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de oplossing te mengen. Wees voorzichtig om de steriliteit van de bereide oplossing te bewaren, vooral omdat deze geen antimicrobiële conserveringsmiddelen bevat. Er mogen geen andere geneesmiddelen aan de MabCampath-oplossing voor intraveneuze infusie toegevoegd of gelijktijdig geïnfuseerd worden door dezelfde intraveneuze slang.

MabCampath mag niet worden verwerkt door vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden.

Men dient zich te houden aan de procedures voor correct verwerken en verwijderen. Gemorst of afvalmateriaal moet worden verwijderd door middel van verbranding.

Men dient voorzichtig te zijn bij het verwerken en bereiden van de MabCampath-oplossing. Het gebruik van latexhandschoenen en veiligheidsbril wordt aanbevolen om blootstelling te vermijden in geval van breuk van de ampul of ander onbedoeld morsen.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

MabCampath 30 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie Alemtuzumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

MabCampath wordt gebruikt om patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL), een vorm van kanker uitgaand van lymfocyten (een witte bloedcel soort), te behandelen. Het wordt gebruikt bij patiënten voor wie behandeling met combinaties met fludarabine (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt bij leukemie) niet aangewezen is.

Het actieve bestanddeel van MabCampath, alemtuzumab, is een monoklonaal antilichaam. Een monoklonaal antilichaam is een bepaald type eiwit, dat ontworpen is om een bepaalde structuur (die een antigeen wordt genoemd) die wordt gevonden in bepaalde cellen van het lichaam te herkennen en daaraan te binden. In CLL worden te veel lymfocyten geproduceerd. Alemtuzumab is ontworpen om aan een glycoproteïne (een eiwit die een laag van suikermoleculen heeft) te binden die wordt gevonden op het oppervlak van lymfocyten. Als gevolg van die binding sterven de lymfocyten en dit helpt om de CLL onder controle te krijgen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent overgevoelig voor alemtuzumab, of voor proteïnen van soortgelijke oorsprong of voor één van de andere stoffen in de flacon (zie rubriek 6 “Aanvullende informatie”). Uw arts zal u verder informeren.
- U heeft een infectie.
- U heeft HIV.
- U heeft een ander actief kwaadaardig gezwel.
- U bent zwanger (zie ook “Zwangerschap”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer u MabCampath **voor het eerst** krijgt kunt u kort na de eerste toedieningen bijwerkingen ondervinden. (Zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”). Deze bijwerkingen zullen tijdens de behandeling geleidelijk afnemen.

Ook kan men u het volgende geven:

- **corticosteroïden, antihistaminica of analgetica** (behandeling tegen koorts) om een aantal van de bijwerkingen te verminderen.

De dosering van MabCampath zal pas worden verhoogd wanneer de bijwerkingen zijn verminderd.

Door de behandeling met MabCampath kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verminderen

- men kan u **antibiotica** en **antivirale middelen** geven om u extra bescherming te geven.

Men zal u tijdens uw behandeling met MabCampath en gedurende ten minste 2 maanden erna onderzoeken op symptomen van een bepaald type virale infectie, CMV (cytomegalovirus) genoemd.

Uw arts zal u zorgvuldig controleren als u:

- een **hartziekte of pijn op de borst** heeft en/of wanneer u wordt behandeld om **hoge bloeddruk** te verlagen, daar deze condities kunnen verergeren met MabCampath. Patiënten met deze aandoeningen kunnen een hoger risico op een hartaanval hebben.
- in het verleden behandeld bent met **chemotherapie** of **algemene geneesmiddelen** die een hoog risico met zich meebrengen op beschadiging van het hart, kan uw arts ervoor kiezen uw hartfunctie te bewaken (ECG, hartfrequentie, lichaamsgewicht) terwijl u MabCampath ontvangt.
- andere bijwerkingen heeft, meestal bloedstoornissen, als gevolg van het gebruik van MabCampath. Uw arts zal de effecten van de behandeling en uw voortgang regelmatig zorgvuldig observeren door u te onderzoeken en door bloedmonsters te nemen voor analyse.
- boven de 65 jaar bent omdat u overgevoeliger bent voor het geneesmiddel dan andere patiënten.

Het is mogelijk dat u tijdens uw infusie een **allergische of overgevoeligheidsreactie** op de MabCampath-oplossing krijgt, met name tegen het eiwit dat deze bevat. Als dit gebeurt, zal uw arts u daarvoor behandelen.

In verband met een mogelijke fatale reactie op **transfusie** van bloedproducten na behandeling met MabCampath, wordt u aangeraden voorafgaand aan de transfusie met uw arts te overleggen over de **bestraling van bloedproducten**. U dient uw arts te informeren als u ongebruikelijke symptomen ondervindt na transfusie.

MabCampath wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 17 jaar en voor patiënten met een nier- of leveraandoening.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Men mag u MabCampath zeker **niet** geven binnen 3 weken nadat u **andere middelen tegen kanker** heeft gebruikt.

Evenmin mag u ingeënt worden met levende virale vaccins tijdens de behandeling en gedurende ten minste 12 maanden na afloop van uw behandeling. Overleg met uw arts alvorens u te laten inenten.

Zwangerschap

MabCampath mag niet worden toegediend aan zwangere patiënten, daarom:

- moet u uw arts onmiddellijk informeren wanneer u zwanger bent of denkt dat u zwanger kunt zijn.
- dient u, wanneer u een vrouw in de vruchtbare leeftijd of een vruchtbare man bent, effectieve anti-conceptiemethoden te gebruiken alvorens u aan de behandeling begint, tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

U moet, wanneer u begint met uw behandeling, stoppen met het geven van borstvoeding en mag pas minstens 4 weken na afloop van uw behandeling en overleg met uw arts weer beginnen met het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines:

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van MabCampath op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. U dient echter voorzichtig te zijn, omdat verwarring en slaperigheid zijn gezien. Vraag uw arts om advies.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

MabCampath wordt via een infuus in een ader direct in uw bloedstroom toegediend (zie ook “Informatie voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg”).

Telkens wanneer u MabCampath toegediend krijgt zal het ongeveer 2 uur duren voor de volledige oplossing in uw bloed zit.

Afhankelijk van uw vooruitgang, kan de behandeling met MabCampath tot **12 weken** duren.

Gedurende de eerste week zal uw arts de dosis MabCampath geleidelijk aan verhogen om de kans op bijwerkingen bij u tot een minimum te beperken en om uw lichaam in staat te stellen MabCampath beter te verdragen.

Als u in het begin bijwerkingen ondervindt, zullen de kleinere beginndoses worden herhaald tot de bijwerkingen weggaan of minder worden. Gedurende de gehele behandelingsperiode zal de arts u zorgvuldig controleren en beslissen wat de geschikte hoeveelheden MabCampath zijn om aan u toe te dienen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Uw arts zal u indien nodig behandelen wanneer u bijwerkingen heeft

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan MabCampath bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven of uw dosis veranderen om de bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn?”).

Ernstige bijwerkingen, inclusief ademhalingsproblemen, longontsteking, extreme kortademigheid, flauwvallen, hartaanval, lage rode bloedcel- en lage bloedplaatjes aantallen, infecties, hersenbloeding (intracraniale bloeding) zijn opgetreden met een fatale afloop. Aandoeningen gerelateerd aan een overactief immuunsysteem waarbij uw immuunsysteem uw eigen lichaam aanvalt, kunnen leiden tot lage aantallen rode bloedcellen, lage aantallen bloedplaatjes en/of lage aantallen witte bloedcellen, en

zenuwaandoeningen. Deze kunnen fataal zijn. **Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze bijwerkingen bemerkt.**

Er is bovendien melding gemaakt van uitkomsten van testen die op de aanwezigheid van antilichamen duiden die rode bloedcellen kunnen vernietigen (Coombs test).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld):

Gewoonlijk treden één of meer van deze effecten tijdens de eerste week na aanvang van de behandeling op:

- koorts, rillingen/koude rillingen, zweten, misselijkheid (gevoel van misselijkheid), braken, lage bloeddruk, lage witte/rode bloedcel aantallen, infecties (inclusief longontsteking en bloedvergiftiging), irritatie en/of blaarvorming in het gebied bij de mond, lage bloedplaatjesaantallen, vermoeidheid, huiduitslag, jeuk, rode bovenop de huid liggende letsels, kortademigheid, hoofdpijn, diarree en verlies van eetlust.

Gewoonlijk zijn het slechts lichte of matig-ernstige problemen en tijdens de behandeling nemen ze geleidelijk aan af.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij elke 1 tot 10 op 100 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld):

- hoge bloeddruk, snelle of langzame hartslag, u voelt uw hart bonken, bloedvat spasme
- rood worden in het gezicht, blauwe plekken
- smaakveranderingen
- verminderd tastgevoel
- duizeligheid, draaierig gevoel, flauwvallen, schuddende of trillende bewegingen, rusteloos gevoel
- oogontsteking (bijv. conjunctivitis)
- tintelend of branderig gevoel van de huid
- abnormale leverfunctie, obstipatie, buikklachten, winderigheid
- ontsteking, irritatie en/of strak gevoel in de longen, keel en/of sinussen, de organen krijgen te weinig zuurstof, hoesten, ophoesten van bloed
- bloedingen in de buik (bijv. in de maag en de ingewanden)
- reacties op de injectieplek, zoals roodheid, zwelling, pijn, blauwe plekken of ontsteking
- algemeen gevoel van onwel zijn, zwakte, pijn in verschillende delen van het lichaam (spier, rug, borst, botten, gewrichten, maag en ingewanden)
- gewichtsverlies, uitdroging, dorst, zwelling van de onderbenen, gevoel van temperatuurverandering, lage calcium-, of natriumbloedspiegels
- griepachtige symptomen
- abces, rode huiduitslag of allergische huidreacties, blaarvorming op de huid
- verwardheid, angst, depressie, slapeloosheid

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij elke 1 tot 10 op 1000 patiënten die in klinisch onderzoek zijn behandeld)

- beenmergaandoeningen
- hartstoornissen (hartstilstand, hartaanval, congestief hartfalen, onregelmatige hartslag)
- bloedstoornissen (abnormale stolling, verlaagde proteïne, lage kaliumspiegels)
- hoge bloedsuiker, verergering van diabetes
- bloeding en ontsteking van het tandvlees, blaarvorming op de tong, neusbloedingen
- vocht in de longen, ademhalingsproblemen, krassend geluid bij het ademen, loopneus, abnormale bevindingen in de longen, lymfklierstoornissen
- nervositeit, abnormale gedachten
- zwelling rond de ogen

- oorsuizen, doofheid
- hik, boeren
- heesheid
- abnormale nierfunctie
- verlamming van de dunne darm
- impotentie
- wankelheid, verhoogde spierspanning
- ongebruikelijke toename voor of verandering van gevoeligheid voor aanraking
- abnormaal gevoel, sensatie of beweging
- pijn bij het plassen, verminderde urine-uitscheiding, verhoogde frequentie van het plassen, bloed in de urine, incontinentie
- tumorlyssyndroom (een stofwisselingsstoornis die kan beginnen met pijn in de zij of bloed in de urine)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker..

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de doos en het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In een koelkast bewaren (2 °C-8 °C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

MabCampath moet binnen 8 uur na verdunning worden gebruikt. Oplossingen kunnen bij 15°C-30°C of in de koelkast worden bewaard.

Gebruik MabCampath niet als u stofdeeltjes opmerkt of als u merkt dat de oplossing is verkleurd voorafgaand aan toediening.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame** stof is alemtuzumab.

Eén ml bevat 30 mg alemtuzumab. Elke flacon bevat 30 mg alemtuzumab.

De **andere** stoffen in dit middel zijn dinatriumedetaat, polysorbaat 80: kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat en water voor injecties.

Hoe ziet MabCampath eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MabCampath is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie in een glazen flacon.

Elke verpakking MabCampath bevat 3 flacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

Fabrikant

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

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Par, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ierland

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlijn, Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gedurende de eerste week wordt 3 mg MabCampath gegeven op dag 1, dan 10 mg op dag 2 en dan 30 mg op dag 3, afhankelijk van de tolerantie. MabCampath zal op 30 mg 3 maal per kalenderweek worden gegeven op alternerende dagen voor tot 12 weken.

De inhoud van de flacon dient voorafgaand aan toediening geïnspecteerd te worden op stofdeeltjes en verkleuring. Wanneer men stofdeeltjes opmerkt of de oplossing is verkleurd mag de flacon niet worden gebruikt.

Het verdient aanbeveling dat MabCampath wordt klaargemaakt voor intraveneuze infusie met behulp van aseptische technieken en dat de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie binnen 8 uur na het klaarmaken toegediend en tegen licht beschermd wordt. De benodigde hoeveelheid van de inhoud van de flacon moet worden toegevoegd aan 100 ml 0,9% natriumchloride-oplossing of 5% glucose-oplossing. De zak moet voorzichtig worden omgekeerd om de oplossing te mengen. Wees voorzichtig om de steriliteit van de bereide oplossing te bewaren, vooral omdat deze geen antimicrobiële conserveringsmiddelen bevat. Er mogen geen andere geneesmiddelen aan de MabCampath-oplossing voor intraveneuze infusie toegevoegd of gelijktijdig geïnfuseerd worden door dezelfde intraveneuze slang.

MabCampath mag niet worden verwerkt door vrouwen die zwanger zijn of proberen zwanger te worden.

Men dient zich te houden aan de procedures voor correct verwerken en verwijderen. Gemorst of afvalmateriaal moet worden verwijderd door middel van verbranding.

Men dient voorzichtig te zijn bij het verwerken en bereiden van de MabCampath-oplossing. Het gebruik van latexhandschoenen en veiligheidsbril wordt aanbevolen om blootstelling te vermijden in geval van breuk van de flacon of ander onbedoeld morsen.